

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038318**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.09

(21) Номер заявки
201991599

(22) Дата подачи заявки
2018.02.01

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, МОДУЛИРУЮЩИЕ АРИЛУГЛЕВОДОРОДНЫЙ РЕЦЕПТОР (AhR)(31) **17000158.0**(32) **2017.02.01**(33) **EP**(43) **2020.03.31**(86) **PCT/EP2018/052542**(87) **WO 2018/141857 2018.08.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ФЕНЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ АГ
(DE)**

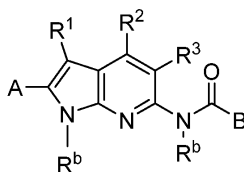
(72) Изобретатель:
**Штенек Кристоф, Дойшле Ульрих,
Альберс Михаэль, Хоффманн Томас
(DE)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) **US-A1-2013338201**

SEBASTIEN NAUD ET AL.: "Structure-Based Design of Orally Bioavailable 1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridine Inhibitors of Mitotic Kinase Monopolar Spindle 1 (MPS1)", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 56, no. 24, 27 December 2013 (2013-12-27), pages 10045-10065, XP055137454, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm401395s abstract page 10049; table 1

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), которые могут действовать как модуляторы арилугледородного рецептора (AhR), в частности, как антагонисты AhR. Кроме того, изобретение относится к применению указанных соединений для лечения и/или предотвращения заболеваний и/или состояний посредством связывания указанного арилугледородного рецептора указанными соединениями.



(I)

B1**038318****038318
B1**

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут действовать как модуляторы арилуглеводородного рецептора (AhR) и, в частности, как антагонисты AhR. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению указанных соединений для лечения и/или предотвращения заболеваний и/или состояний посредством связывания указанного арилуглеводородного рецептора указанными соединениями.

Арилуглеводородный рецептор (AhR) представляет собой лиганд-модулируемый транскрипционный фактор, принадлежащий к основному семейству "спираль-петля-спираль" PAS (гомологичный домен Per-Arnt-Sim), который экспрессируется в большинстве тканей у мышей и людей, и про который известно, что он опосредует ряд токсических воздействий, оказываемых 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-п-диоксином (TCDD), у мышей. Белок AhR локализован в цитоплазме эукариотических клеток в комплексах с HSP90 и другими белками. Связывание агонистических лигандов, например TCDD, приводит к диссоциации AhR из указанного комплекса с HSP90, транспортировке к ядру и ассоциации с его гетеродимерным партнером ARNT. Этот гетеродимерный комплекс может связываться с элементами ответа AhR, расположенными в промоторных областях генов, например, CYP1A1, CYP1B1, ALDH3A1, NQO1, UGT1A1 и т. д., и индуцирует транскрипцию таких генов в случае очень сильных и эффективных агонистов AhR, таких как TCDD.

Регулируя экспрессию генов, участвующих в трансформации ксенобиотических веществ (например, CYP1A1), AhR играет важную роль в устранении токсического действия ксенобиотических веществ в печени и кишечнике, которые являются важными местами экспрессии AhR. Такая активность может лежать в основе некоторых описанных эффектов химиопрофилактики и подавления опухолей, оказываемых AhR. С другой стороны, известно, что CYP1A1 метаболизирует некоторые проканцерогены, такие как бензо(а)пирен, до ДНК-реактивных интермедиатов, приводящих к мутагенезу и образованию опухолей (Murray et al. *Nat. Rev. Cancer*. 2014 Dec; 14(12):801-14; Safe et al. *Toxicol Sci*. 2013 Sep; 135(1):1-16).

В моделях рака у мышей нокдаун AhR обычно приводит к снижению пролиферации и/или инвазии и миграции линий раковых клеток, а сверхэкспрессия конститутивно активного AhR *in vivo* приводит к усилению рака желудка и печени (Safe et al. *Toxicol Sci*. 2013 Sep; 135(1):1-16).

AhR относительно сильно экспрессируется в эпителиальных тканях кишечника, легочном эпителии и коже. В этих тканях экспрессия AhR особенно высока в клетках лимфоидного происхождения, таких как Т-клетки, дендритные клетки, клетки Лангерганса, макрофаги, тучные клетки и т.д. Одна из возможных функций в этих компартментах заключается в интеграции сигналов от комменсальных микробиомов кишечника, легких и кожи, которые, как известно, производят разнообразные смеси индольных модуляторов AhR, которые, как считается, уравнивают ответы иммунной системы на микробном (Bessede et al., *Nature*. 2014 Jul 10; 511(7508): 184-90, Zelante et al. *Immunity*. 2013 Aug 22; 39(2):372-85, Romani et al., *Eur. J. Immunol*. 2014 Nov; 44(11):3192-200).

Было обнаружено, что экспрессия AhR является конститутивно активной при раке предстательной железы человека на поздних стадиях (Richmond et al., 2014, *PLoS ONE* 9(4): e95058), AhR сверхэкспрессируется при раке молочной железы (Li et al., *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2014 Oct 15; 7(11):7931) и раке поджелудочной железы (Koliopoulos et al., *Oncogene*. 2002 Sep 5; 21(39):6059-70). Модуляция активности пути AhR низкомолекулярными модуляторами может быть полезна для лечения некоторых из этих разрушительных заболеваний, варианты лечения которых очень ограничены.

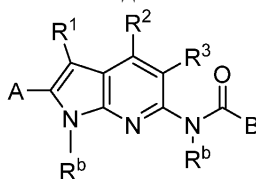
В недавно опубликованной заявке на патент США 2016/01752278 на имя попечителей Бостонского университета (Trustees of Boston University) описаны новые низкомолекулярные агенты, характеризующиеся как модуляторы AhR, для ингибирования пролиферации раковых клеток, инвазии опухолевых клеток и метастазирования.

Модуляторы AhR и, в частности, модуляторы с преимущественно антагонистической активностью могут быть полезны в качестве лекарственных средств для лечения солидных опухолей (например, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака молочной железы, рака толстой кишки).

Краткое описание изобретения

Задача настоящего изобретения заключается в обеспечении соединений, обладающих AhR-антагонистической активностью, которые можно применять для лечения и/или предотвращения заболеваний, опосредованных AhR.

Указанная задача решена с помощью соединения, представленного формулой (I), таутомера или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения



(I)

где А выбран из 6- или 10-членного моно- или бициклического арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом, независимо выбранный из N и O,

где арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆алкила, C(O)OR^a, S(O)-C₁₋₆алкила, S(O)₂-C₁₋₆алкила, C(O)N(R^a)₂ и C₃₋₆циклоалкила,

где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 галогенами или где два заместителя в указанной арильной или гетероарильной группе совместно с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 5-членное насыщенное карбоциклическое кольцо, где указанное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо является незамещенным;

В выбран из 6-членного арила и 5-9-членного моно- или бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

где арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C(O)OR^a и C(O)N(R^a)₂;

каждый из R¹, R² и R³ независимо выбран из водорода, галогена и CN;

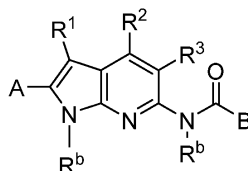
R^a представляет собой водород или C₁₋₆алкил; и

R^b представляет собой водород или C₁₋₆алкил.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей указанные соединения, и применению указанных соединений для лечения и/или предотвращения заболеваний и/или состояний посредством связывания арилуглеводородного рецептора.

Подробное описание изобретения

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), таутомер или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения



(I)

где А и В независимо выбраны из 6-10-членного моно- или бициклического арила и 5-10-членного моно- или бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

где арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1-7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆алкила, C(O)OR^a, OC(O)R^a, S(O)-C₁₋₆алкила, S(O)₂-C₁₋₆алкила, N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)-C₁₋₆алкила, S(O)₂N(R^a)₂, NR^aS(O)₂-C₁₋₆алкила и C₃₋₆циклоалкила, где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, OH, CN и оксо, или

где два заместителя в арильной или гетероарильной группе совместно с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 5-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, где указанное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещено 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила и галоген-C₁₋₆алкила;

каждый из R¹, R² и R³ независимо выбран из водорода, галогена, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, OH, O-C₁₋₃алкила и CN;

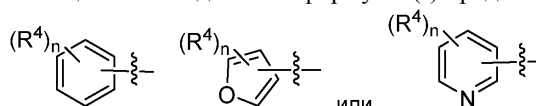
R^a представляет собой водород или C₁₋₆алкил; и

R^b представляет собой водород или C₁₋₆алкил.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации R^b в соединении формулы (I) представляет собой водород.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации А в соединении формулы (I) замещен 1-5 заместителями, выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, CN, SO₂CH₃, C(O)OR^a, C(O)N(R^a)₂ и C₃₋₆циклоалкила, который является незамещенным или замещен C₁₋₃алкилом или галоген-C₁₋₃алкилом.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации А в соединении формулы (I) представляет собой



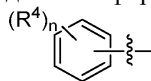
где R⁴ независимо представляет собой галоген, OH, CN, C₁₋₆алкил, O-C₁₋₆алкил, C(O)OR^a, OC(O)R^a,

S(O)-C₁₋₆алкил, S(O)₂-C₁₋₆алкила, N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)-C₁₋₆алкила, S(O)₂N(R^a)₂, NR^aS(O)₂-C₁₋₆алкила и C₃₋₆циклоалкил, где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, OH, CN и оксо; и

n равно от 0 до 5.

В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше и ниже вариантов реализации n равно от 1 до 5 и R⁴ независимо выбран из галогена, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, CN и C₃₋₆циклоалкила, который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила и галоген-C₁₋₃алкила.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации A в соединении формулы (I) представляет собой

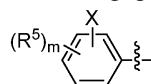


где R⁴ независимо представляет собой галоген, OH, CN, C₁₋₆алкил, O-C₁₋₆алкил, C(O)OR^a, OC(O)R^a, S(O)-C₁₋₆алкил, S(O)₂-C₁₋₆алкил, N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)-C₁₋₆алкил, S(O)₂N(R^a)₂, NR^aS(O)₂-C₁₋₆алкил и C₃₋₆циклоалкил, где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, OH, CN и оксо;

R^a представляет собой водород или C₁₋₆алкил, и

n равно от 0 до 5.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации A в соединении формулы (I) представляет собой

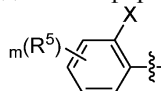


где X представляет собой галоген, C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил, где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила и галоген-C₁₋₃алкила;

R⁵ независимо представляет собой галоген или CN; и

m равно от 0 до 4.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации A в соединении формулы (I) представляет собой



где X представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CHF₂ или CF₃;

R⁵ независимо представляет собой галоген или CN; и

m равно от 0 до 4.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации B в соединении формулы (I) представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, который является незамещенным или замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆алкила, C(O)OR^a, OC(O)R^a, S(O)-C₁₋₆алкила, S(O)₂-C₁₋₆алкила, N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)-C₁₋₆алкила, S(O)₂N(R^a)₂, NR^aS(O)₂-C₁₋₆алкила и C₃₋₆циклоалкила, где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, OH, CN и оксо; и

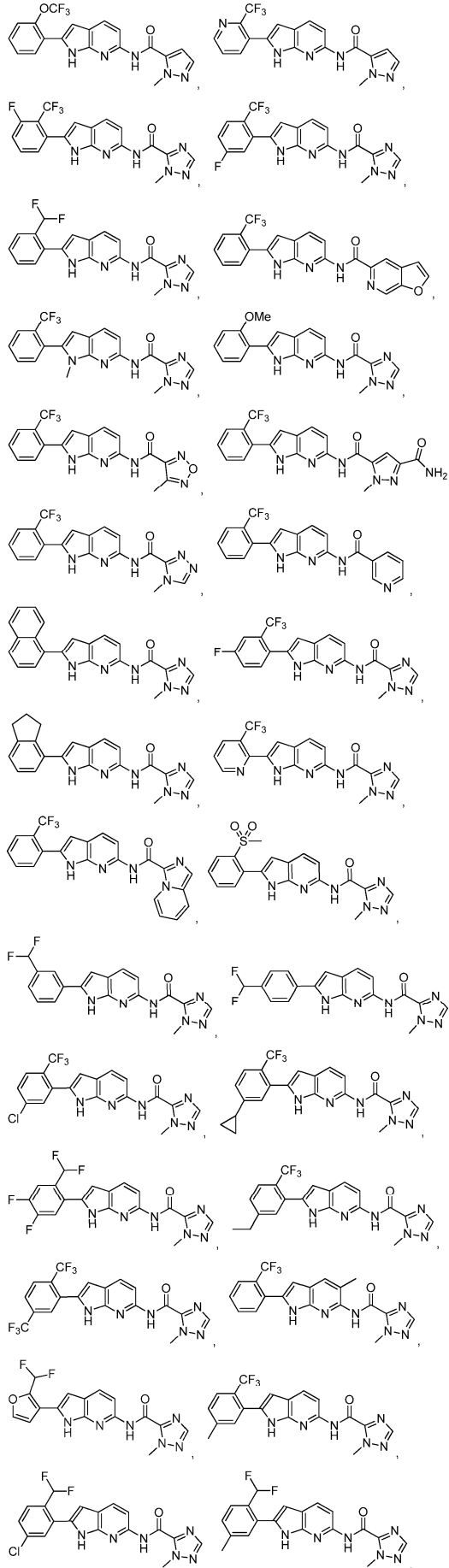
R^a представляет собой водород или C₁₋₆алкил.

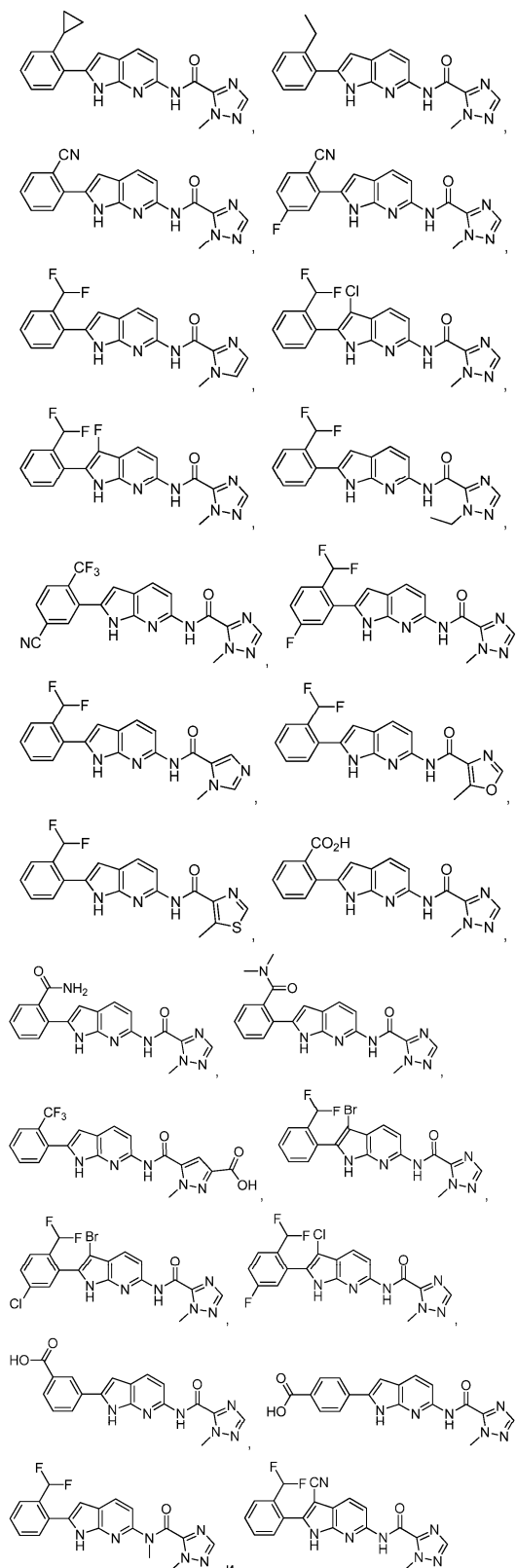
В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации B в соединении формулы (I) представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, C(O)OR^a, C(O)N(R^a)₂ и C₃₋₆циклоалкила.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше и ниже вариантов реализации B в соединении формулы (I) представляет собой 9- или 10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила и C₃₋₆циклоалкила, или B представляет собой 6- или 10-членный арил, который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и C₁₋₆алкила.

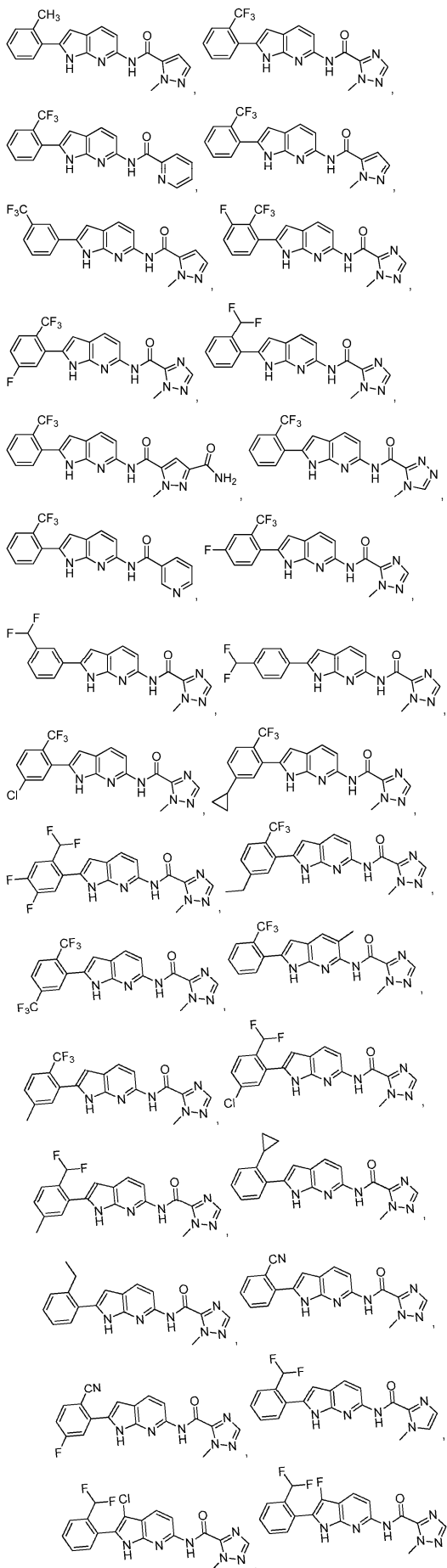
В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных

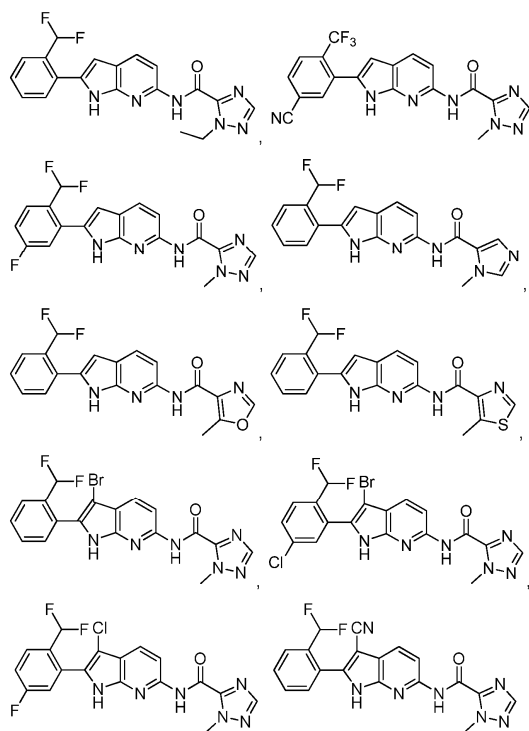
038318





В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше и ниже вариантов реализации соединения формулы (I) выбрано из





В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) и физиологически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение и физиологически приемлемое вспомогательное вещество, для применения для предотвращения и/или лечения заболевания или состояния, опосредованного арилуглеводородным рецептором (AhR).

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше и ниже вариантов реализации указанное заболевание или состояние, опосредованное арилуглеводородным рецептором (AhR), представляет собой рак.

В другом варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше и ниже вариантов реализации соединение формулы (I) вводится совместно с одним или более терапевтическими агентами для лечения рака, выбранными из группы, состоящей из агента PD-1, агента PD-L1, агента CTLA-4, ингибитора IDO1, химиотерапевтического агента, противораковой вакцины и цитокиновой терапии, или указанное соединение вводится при лучевой терапии.

Соединения согласно настоящему изобретению имеют общую химическую структуру в соответствии с формулой (I) по п.1.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации А в соединении формулы (I) представляет собой 6-членный арил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где указанные арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, галогена, C₁₋₆алкила и C₃₋₆циклоалкила, где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₆алкила.

В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации А в соединении формулы (I) представляет собой 6-членный арил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, галогена, C₁₋₆алкила и C₃₋₆циклоалкила, где указанные алкил и циклоалкил могут быть замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₆алкила.

В столь же предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации А в соединении формулы (I) представляет собой 10-членный арил, такой как нафталиновая группа, который является незамещенным или замещен 1-7 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆алкила, C(O)OR^a, OC(O)R^a, S(O)-C₁₋₆алкила, S(O)₂-C₁₋₆алкила, N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)-C₁₋₆алкила, S(O)₂N(R^a)₂, NR^aS(O)₂-C₁₋₆алкила и C₃₋₆циклоалкила, где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена

на, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила, OH, CN и оксо.

В столь же предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации А в соединении формулы (I) представляет собой 6- или 10-членный арил, более предпочтительно фенильную группу, конденсированную с 5-7-членным насыщенным или частично ненасыщенным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим 1-3 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, где указанное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещено 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила и галоген-C₁₋₆алкила.

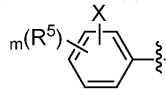
В столь же предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации А в соединении формулы (I) представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, конденсированный с 5-7-членным насыщенным или частично ненасыщенным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, содержащим 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, где указанное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещено 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила и галоген-C₁₋₆алкила.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации А в соединении формулы (I) представляет собой 6-членный арил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, где указанные арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила и галоген-C₁₋₆алкила.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации А в соединении формулы (I) представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 3 атомов азота, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, галогена, C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆алкила и C₃₋₆циклоалкила, где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₆алкила.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации А в соединении формулы (I) представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, галогена, C₁₋₆алкила и C₃₋₆циклоалкила, где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₆алкила.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации А в соединении формулы (I) представляет собой

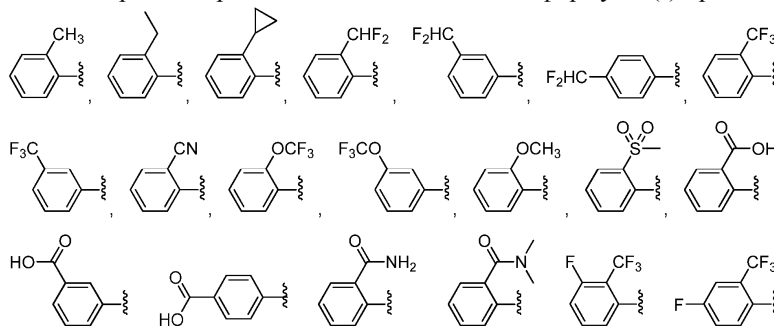


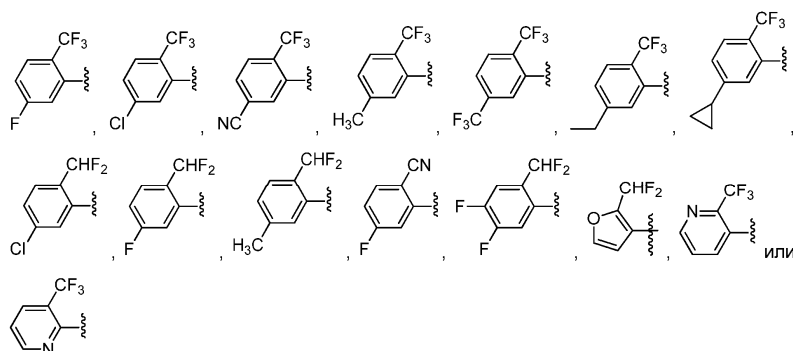
где X представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CHF₂, OCF₃, OCH₃ или CF₃;

R⁵ представляет собой H, CN или галоген; и

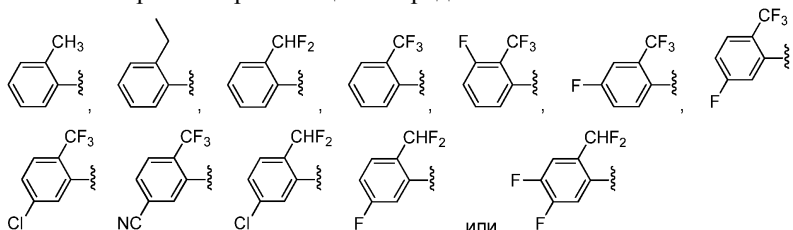
m равно от 0 до 4.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации А в соединении формулы (I) представляет собой





В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше и ниже вариантов реализации А представляет собой



В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации В в соединении формулы (I) представляет собой 5-10-членный моно- или бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, который является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, галогена, C₁₋₆алкила и C₃₋₆циклоалкила, где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₆алкила.

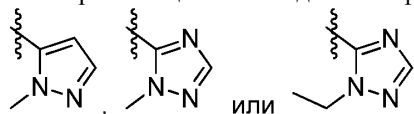
В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации В в соединении формулы (I) представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, который является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, галогена, C₁₋₆алкила и C₃₋₆циклоалкила, где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₆алкила.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации В в соединении формулы (I) представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, который является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, галогена, C₁₋₆алкила и C₃₋₆циклоалкила, при этом указанный гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, предпочтительно N и O, наиболее предпочтительно N.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации В в соединении формулы (I) представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, который является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, галогена, C₁₋₆алкила и C₃₋₆циклоалкила, при этом указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₆алкила, при этом указанный гетероарил содержит от 1 до 3 атомов азота, предпочтительно 2 или 3 атома азота.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации В в соединении формулы (I) представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, который является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила и C₃₋₆циклоалкила.

В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше и ниже вариантов реализации В в соединении формулы (I) представляет собой



В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации В в соединении формулы (I) представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, который является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, галогена, C₁₋₆алкила и C₃₋₆циклоалкила, при этом указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными

из галогена и C_{1-6} алкила, при этом указанный гетероарил содержит от 1 до 3 атомов азота, предпочтительно 2 или 3 атома азота.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации каждый из R^1 , R^2 и R^3 в соединении формулы (I) независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-3} алкил, OH и CN.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации один из R^1 , R^2 и R^3 в соединении формулы (I) представляет собой C_{1-3} алкил, галоген или CN, и два оставшихся представляют собой водород.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения в комбинации с любым из приведенных выше или ниже вариантов реализации каждый из R^1 , R^2 и R^3 в соединении формулы (I) представляет собой водород.

В контексте настоящего изобретения термин " C_{1-6} алкил" относится к насыщенной алкильной цепи, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, которая может быть неразветвленной или разветвленной. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, трет-бутил, n-пентил, изопентил, неопентил и гексил.

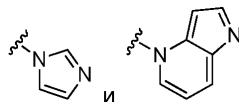
Термин "O- C_{1-6} алкил" означает, что алкильная цепь связана с остатком молекулы через атом кислорода.

Термин "галоген- C_{1-10} алкил" означает, что один или более атомов водорода в алкильной цепи заменены атомом галогена. Предпочтительным примером является CF_3 .

Термин " C_{3-6} циклоалкильная группа" обозначает насыщенную или частично ненасыщенную моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 6 атомов углерода. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

5-10-Членная моно- или бициклическая гетероароматическая кольцевая система (в настоящем документе также называемая гетероарилом), содержащая до 4 гетероатомов, обозначает моноциклическое гетероароматическое кольцо, такое как пирролил, имидазолил, фуранил, тиофенил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, оксадиазолил и тиadiaзолил. Этот термин также обозначает бициклическую кольцевую систему, в которой гетероатом(гетероатомы) может(могут) присутствовать в одном или обоих кольцах, включая атомы в голове моста. Примеры включают хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, бензимидазолил, бензизоксазолил, бензодиоксанил, бензофуранил, бензоксазолил, индолил, индолизинил, пиазоло[1,5-a]пиримидинил и дибензо[b,d]фуранил. Атом азота или серы в указанной гетероарильной системе также может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида, S-оксида или S,S-диоксида. Если не указано иное, указанная гетероарильная система может быть связана через атом углерода или азота.

Примерами N-связанных гетероциклов являются



Более того, если явным образом не указано иное, гетероарил содержит от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S.

6-10-Членная моно- или бициклическая ароматическая кольцевая система (в настоящем документе также называемая арилом) обозначает ароматический углеродный цикл, такой как фенил или нафтил.

Термин "галоген" включает определенные атомы галогена фтор, бром, хлор и йод.

Любая формула или структура, приведенная в настоящем документе, также предназначена для того, чтобы обозначать немеченные формы соединений, а также изотопно-меченные формы указанных соединений. Изотопно-меченные соединения имеют структуры, изображенные приведенными в настоящем документе формулами, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора и хлора, такие как, но не ограничиваясь этим, 2H (дейтерий, D), 3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{125}I . Настоящее изобретение относится к различным изотопно-меченым соединениям по настоящему изобретению, например, к таким, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как 3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие изотопно-меченные соединения можно применять для исследований метаболизма, исследований кинетики реакций, методов обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиационной терапии пациентов. Изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению, как правило, можно получить путем проведения процедур, описанных в схемах или в примерах, приведенных ниже, за счет использования легкодоступного изотопно-меченного реагента вместо изотопно-немеченного реагента.

Настоящее изобретение также относится к "дейтерированным аналогам" соединений формулы (I), в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, заменены дейтерием, при этом n представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Такие соединения могут проявлять повы-

шенную устойчивость к метаболизму и, таким образом, могут быть пригодны для увеличения периода полувыведения любого соединения формулы (I) при введении млекопитающему, например человеку. См., например, Foster, Trends Pharmacol. Sci. 1984:5; 524. Такие соединения можно синтезировать способами, хорошо известными в данной области техники, например, с использованием исходных материалов, в которых один или несколько атомов водорода заменены дейтерием.

Меченные дейтерием или замещенные дейтерием терапевтические соединения по настоящему изобретению могут обладать улучшенными свойствами метаболизма и фармакокинетики лекарственного средства (ДМРК), связанными с всасыванием, распределением, метаболизмом и выведением (ADME). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например увеличением периода полувыведения *in vivo*, сниженными требованиями к дозировке и/или улучшением терапевтического индекса. ¹⁸F-меченное соединение может быть полезно для исследований ПЭТ или ОФЭКТ.

Концентрацию такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, можно определять при помощи коэффициента изотопного обогащения. В соединениях по настоящему изобретению любой атом, специально не обозначенный как определенный изотоп, представляет собой любой стабильный изотоп этого атома. Если не указано иное, когда положение конкретно обозначено как "H" или "водород", подразумевается, что в данном положении находится водород с нормальным изотопным составом. Соответственно, в соединениях по настоящему изобретению любой атом, специально обозначенный как дейтерий (D), обозначает собой дейтерий.

Метаболиты соединений по настоящему изобретению также входят в объем настоящего изобретения.

Когда может возникать таутомерия, такая как, например, кето-енольная таутомерия, соединений по настоящему изобретению, каждая индивидуальная форма, такая как, например, кето- и енольная форма, каждая находится в пределах объема настоящего изобретения, а также их смеси в любом соотношении.

Соединения по настоящему изобретению могут находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические основания или кислоты и органические основания или кислоты. В случае, когда соединения по настоящему изобретению содержат одну или более кислотных или основных групп, настоящее изобретение также включает их соответствующие фармацевтически или токсикологически приемлемые соли, в частности фармацевтически используемые соли указанных соединений. Таким образом, соединения по настоящему изобретению, которые содержат кислотные группы, могут находиться на этих группах и их можно применять согласно настоящему изобретению, например, в виде солей щелочных металлов, солей щелочно-земельных металлов или солей аммония. Более точные примеры таких солей включают соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния или соли с аммиаком или органическими аминами, такими как, например, этиламин, этаноламин, триэтиламин или аминокислоты. Могут присутствовать соединения по настоящему изобретению, которые содержат одну или более основных групп, т.е. групп, которые могут быть протонированы, и указанные соединения можно применять согласно настоящему изобретению в форме их солей присоединения неорганических или органических кислот. Примеры подходящих кислот включают хлористый водород, бромистый водород, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, метансульфоновою кислоту, *p*-толуолсульфоновою кислоту, нафталиндисульфоновые кислоты, шавелевую кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, салициловую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту, пивалевую кислоту, диэтилуксусную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, пимелиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, сульфаминовую кислоту, фенилпропионовую кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, адипиновую кислоту и другие кислоты, известные специалисту в данной области техники. Если соединения по настоящему изобретению одновременно содержат кислотные и основные группы в молекуле, настоящее изобретение также включает, помимо упомянутых солевых форм, внутренние соли или бетаины (цвиттерионы). Соответствующие соли можно получать обычными способами, которые известны специалисту в данной области техники, например, путем приведения их в контакт с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергаторе или путем анионного обмена или катионного обмена с другими солями. Настоящее изобретение также включает все соли соединений по настоящему изобретению, которые вследствие своей низкой физиологической совместимости не являются непосредственно подходящими для применения в фармацевтических препаратах, но которые можно применять, например, в качестве промежуточных соединений для химических взаимодействий или для приготовления фармацевтически приемлемых солей.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Термин "фармацевтическая композиция" обозначает один или более активных ингредиентов и один

или более инертных ингредиентов, которые составляют носитель, а также любой продукт, который прямо или косвенно возникает в результате комбинации, комплексообразования или агрегации любых двух или более указанных ингредиентов, или при диссоциации одного или более указанных ингредиентов, или от других типов реакций или взаимодействий одного или более указанных ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению охватывают любую композицию, полученную смешением по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать одно или более других соединений в качестве активных ингредиентов, таких как пролекарственное соединение или другие модуляторы ядерных рецепторов.

При практическом применении соединения согласно настоящему изобретению можно объединять в качестве активного ингредиента в тесной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с традиционными методиками приготовления фармацевтических смесей. Носитель может принимать самые разнообразные формы в зависимости от формы препарата, желаемой для введения, например, для перорального или парентерального введения (включая внутривенное). При приготовлении композиций для лекарственной формы для перорального введения можно применять любую обычную фармацевтическую среду, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п. в случае жидких составов для перорального применения, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы; или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, дезинтегрирующие агенты и т.п., в случае твердых составов для перорального введения, таких как, например, порошки, твердые и мягкие капсулы и таблетки, при этом твердые составы для перорального введения более предпочтительны, чем жидкие составы.

Из-за легкости введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее выгодную стандартную лекарственную форму для перорального введения, в которой, очевидно, применяются твердые фармацевтические носители. При желании таблетки могут быть покрыты стандартными водными или неводными методами. Такие композиции и составы должны содержать по меньшей мере 0,1% активного соединения. Процентное содержание активного соединения в этих композициях, конечно, может варьироваться и обычно может составлять от примерно 2 до примерно 60% от массы композиции. Количество активного соединения в таких терапевтически полезных композициях такое, что позволяет получить эффективную дозировку. Активные соединения также можно вводить интраназально, например, в виде жидких капель или спрея.

Таблетки, пилюли, капсулы и т.п. также могут содержать связующее, такое как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; наполнители, такие как дикальцийфосфат; дезинтегрирующий агент, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и подсластитель, такой как сахароза, лактоза или сахарин. Когда единичная дозированная форма представляет собой капсулу, в дополнение к материалам указанных выше типов она может содержать жидкий носитель, такой как растительное масло.

Различные другие материалы могут присутствовать в виде покрытий или для модификации физической формы стандартной лекарственной формы. Например, таблетки могут быть покрыты шеллаком, сахаром или и тем, и другим. В дополнение к активному ингредиенту сироп или эликсир может содержать сахарозу в качестве подсластителя, метил и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор.

Соединения, применяемые в настоящем изобретении, также можно вводить парентерально. Растворы или суспензии этих активных соединений можно приготовить в воде, подходящим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также можно приготовить в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. Для хранения и применения в обычных условиях эти составы содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические формы, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий для немедленного приема. Во всех случаях фармацевтическая форма должна быть стерильной и должна быть жидкой в такой степени, чтобы ее можно было легко вводить шприцем. Она должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси и растительные масла.

Для обеспечения млекопитающего, особенно человека, эффективной дозой соединения по настоящему изобретению можно применять любой подходящий путь введения. Например, можно применять оральный, ректальный, местный, парентеральный (включая внутривенный, внутримышечный и подкожный), глазной (офтальмологический), ингаляционное (ингаляции через рот или через нос), интраназальный и т.п. Лекарственные формы включают таблетки, формованные пастилки, дисперсии, суспензии,

растворы, капсулы, кремы, мази, аэрозоли и т.п. Предпочтительно соединения по настоящему изобретению вводят перорально.

Эффективная дозировка применяемого активного ингредиента может варьироваться в зависимости от конкретного применяемого соединения, способа введения, состояния, которое лечат, и его тяжести. Такая дозировка может быть легко установлена специалистом в данной области.

При лечении или профилактике AhR-опосредованных состояний, для которых показаны соединения формулы (I), обычно удовлетворительные результаты получают, когда соединения вводят в суточной дозе от примерно 0,1 до примерно 100 мг на 1 кг массы тела млекопитающего, предпочтительно в виде разовой суточной дозы или в виде разделенных доз от двух до шести раз в день или в форме с замедленным высвобождением. Для большинства крупных млекопитающих общая суточная доза составляет от примерно 1 до примерно 1000 мг, предпочтительно от примерно 1 до примерно 50 мг. В случае взрослого человека массой 70 кг общая суточная доза обычно составляет от примерно 7 до примерно 350 мг. Эта схему дозировки можно корректировать для обеспечения оптимального терапевтического ответа.

Сокращения.

В настоящем документе могут использоваться следующие сокращения.

Ac - ацетил,

Woc - трет-бутилоксикарбонил,

шир. - широкий,

CDI - 1,1'-карбонилдиимидазол,

d - дублет,

DAST - (диэтиламино)серы трифторид,

dba - дибензилиденацетон,

DBU - 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен,

ДХМ - дихлорметан,

DIBAL-H - диизобутилалюминийгидрид,

DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин,

DMAP - 4-(диметиламино)пиридин,

ДМФА - N,N-диметилформамид,

ДМСО - диметилсульфоксид,

drpf - 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцен,

EDC - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид,

Et - этил,

Et₂O - диэтиловый эфир,

EtOAc - этилацетат,

HATU - O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат,

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография,

m - мультиплет,

MCPBA - 3-хлорпероксибензойная кислота,

Me - метил,

Ms - метансульфонил,

NBS - N-бромсукцинимид,

NCS - N-хлорсукцинимид,

NIS - N-иодосукцинимид,

PE - петролейный эфир,

КТ - комнатная температура,

s - синглет,

SEM - 2-(триметилсилил)этоксиметил,

t - триплет,

ТФК - трифторуксусная кислота,

TEA - триэтиламин,

ТГФ - тетрагидрофуран,

tBuXPhos - 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил.

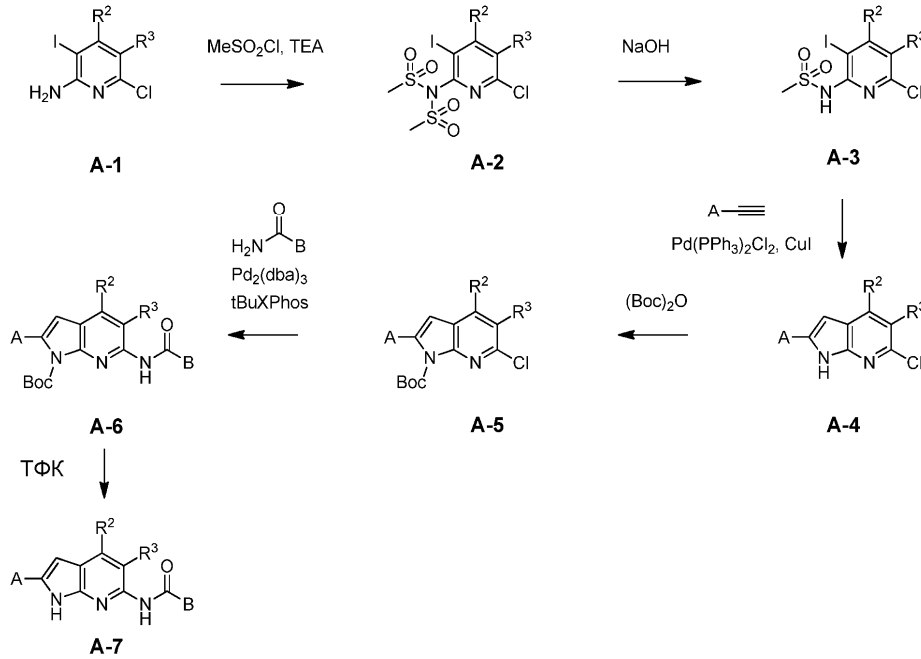
Общие схемы

Соединения согласно настоящему изобретению можно получать при комбинировании способов, известных в данной области, включая процедуры, описанные на схеме 1 ниже. Следующие схемы реакций предназначены только для того, чтобы представить примеры настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом.

На схеме 1 представлен один путь получения соединений согласно настоящему изобретению. Замещенный или незамещенный 6-хлор-3-йодпиридин-2-амин А-1 превращают в соответствующий бисметилсульфонамид А-2 с сульфонилхлоридом в присутствии триэтиламина. Обработка А-2 при помощи NaOH дает соответствующий монометилсульфонамид А-3, который превращается в азаиндол А-4 в реакции сочетания/циклизации, катализируемой Pd/Cu(I), с соответствующим образом замещенным алки-

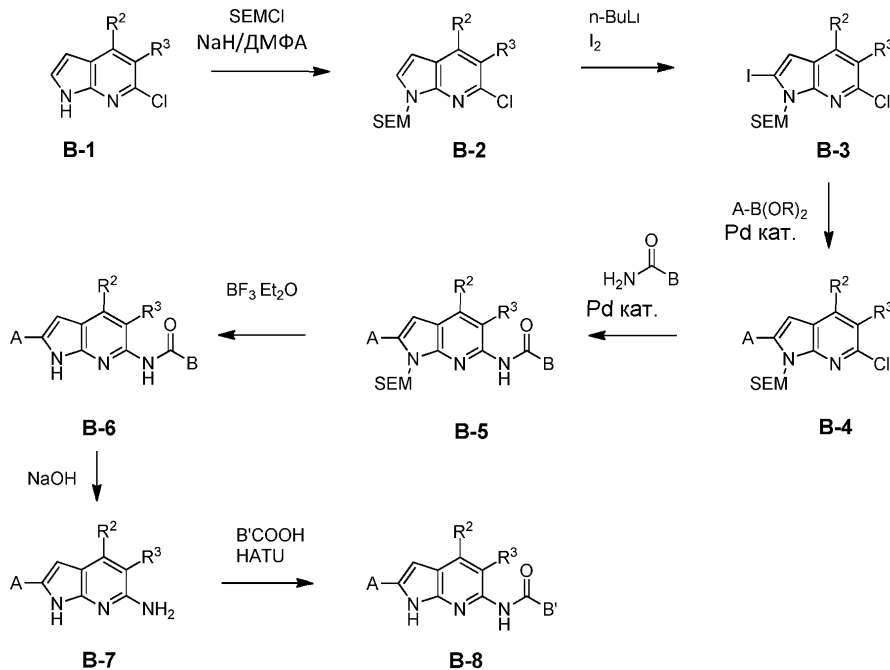
ном. Вос-защита до промежуточного соединения А-5 с последующим амидированием Бухвальда позволяет получить соответствующий амид А-6. Промежуточное соединение А-6 превращают в соединения структуры А-7 путем снятия защиты, например, с помощью ТФК.

Схема 1

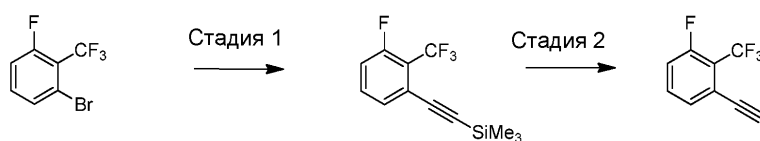


На схеме 2 представлен альтернативный путь получения соединений согласно настоящему изобретению. Замещенный или незамещенный 6-хлор-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин В-1 превращают в соответствующее 2-(триметилсилил)этоксиметил-защищенное промежуточное соединение В-2 путем обработки NaH и ((хлорметокси)метил)триметилсиланом. Промежуточное соединение В-2 можно йодировать путем обработки *n*-BuLi при температуре -78°C с последующим добавлением йода с получением йодида В-3. Реакция сочетания Сузуки В-3 с бороновой кислотой или сложным эфиром позволяет получить промежуточные соединения структуры В-4. Амидирование Бухвальда амидом позволяет получить промежуточные соединения структуры В-5, с которых можно снять защиту, например, с помощью $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, с получением соединений структуры В-6. Кроме того, соединения структуры В-6 можно превратить в соединения структуры В-8 при последовательном гидролизе амида с NaOH с последующей реакцией сочетания амида с карбоновой кислотой.

Схема 2



Промежуточное соединение 1: 1-этинил-3-фтор-2-(трифторметил)бензол (промежуточное соединение 1)



Промежуточное соедин. 1a

Промежуточное соедин. 1b

Промежуточное соедин. 1

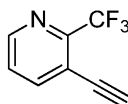
Стадия 1: ((3-фтор-2-(трифторметил)фенил)этинил)триметилсилан (промежуточное соединение 1b).

Смесь Pd(PPh₃)₄ (95 мг, 0,083 ммоль), CuI (32 мг, 0,165 ммоль), 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола (промежуточное соединение 1a) (1,00 г, 4,13 ммоль) и этинилтриметилсилана (1,42 г, 14,5 ммоль) в ТЕА (10 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при температуре 70°C в течение ночи. Смесь концентрировали досуха, добавляли EtOAc (20 мл) и указанную смесь фильтровали через целит®. Фильтрат концентрировали досуха и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 2: 1-этинил-3-фтор-2-(трифторметил)бензол (промежуточное соединение 1).

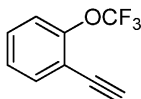
К смеси ((3-фтор-2-(трифторметил)фенил)этинил)триметилсилана (промежуточное соединение 1b) (0,881 г, 3,39 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли TBAF (5 мл, 1н. в ТГФ) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент 5-100% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 1/1: 3-этинил-2-(трифторметил)пиридин (промежуточное соединение 1/1)



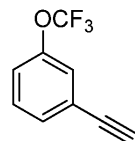
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 1, с использованием на стадии 1 3-бром-2-(трифторметил)пиридина вместо 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола.

Промежуточное соединение 1/2: 1-этинил-2-(трифторметокси)бензол (промежуточное соединение 1/2)



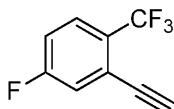
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 1, с использованием на стадии 1 1-бром-2-(трифторметокси)бензола вместо 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола.

Промежуточное соединение 1/3: 1-этинил-3-(трифторметокси)бензол (промежуточное соединение 1/3)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 1, с использованием на стадии 1 1-бром-3-(трифторметокси)бензола вместо 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола.

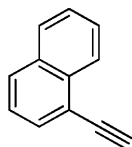
Промежуточное соединение 1/4: 2-этинил-4-фтор-1-(трифторметил)бензол (промежуточное соединение 1/4)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 1, с использованием на стадии 1 2-бром-4-фтор-1-(трифторметил)бензола вместо 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола.

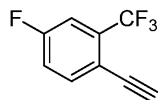
Промежуточное соединение 1/5: 1-этинилнафталин (промежуточное соединение 1/5)

038318



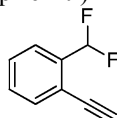
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 1, с использованием на стадии 1-йоднафталина вместо 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола.

Промежуточное соединение 1/6: 1-этинил-4-фтор-2-(трифторметил)бензол (промежуточное соединение 1/6)



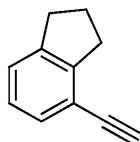
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 1, с использованием на стадии 1 1-бром-4-фтор-2-(трифторметил)бензола вместо 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола.

Промежуточное соединение 1/7: 1-(дифторметил)-2-этинилбензол (промежуточное соединение 1/7)



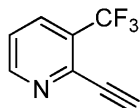
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 1, с использованием на стадии 1 1-бром-2-(дифторметил)бензола вместо 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола.

Промежуточное соединение 1/8: 4-этинил-2,3-дигидро-1H-инден (промежуточное соединение 1/8)



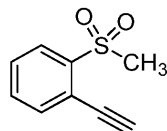
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 1, с использованием на стадии 1 4-бром-2,3-дигидро-1H-индена вместо 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола.

Промежуточное соединение 1/9: 2-этинил-3-(трифторметил)пиридин (промежуточное соединение 1/9)



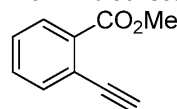
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 1, с использованием на стадии 1 2-бром-3-(трифторметил)пиридина вместо 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола.

Промежуточное соединение 1/10: 1-этинил-2-(метилсульфонил)бензол (промежуточное соединение 1/10)



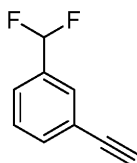
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 1, с использованием на стадии 1 1-бром-2-(метилсульфонил)бензола вместо 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола.

Промежуточное соединение 1/11: метил 2-этинилбензоат (промежуточное соединение 1/11)



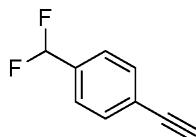
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 1, с использованием на стадии 1 метил-2-бромбензоата вместо 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола.

Промежуточное соединение 1/12: 1-(дифторметил)-3-этинилбензол (промежуточное соединение 1/12)



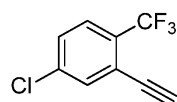
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 1, с использованием на стадии 1 1-бром-3-(дифторметил)бензола вместо 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола.

Промежуточное соединение 1/13: 1-(дифторметил)-4-этинилбензол (промежуточное соединение 1/13)



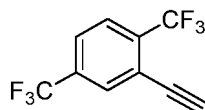
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 1, с использованием на стадии 1 1-бром-4-(дифторметил)бензола вместо 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола.

Промежуточное соединение 1/14: 4-хлор-2-этинил-1-(трифторметил)бензол (промежуточное соединение 1/14)



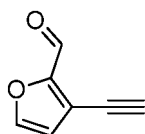
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 1, с использованием на стадии 1 2-бром-4-хлор-1-(трифторметил)бензола вместо 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола.

Промежуточное соединение 1/15: 2-этинил-1,4-бис(трифторметил)бензол (промежуточное соединение 1/15)



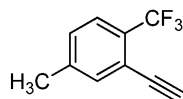
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 1, с использованием на стадии 1 2-иод-1,4-бис(трифторметил)бензола вместо 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола.

Промежуточное соединение 1/16: 3-этинилфуран-2-карбальдегид (промежуточное соединение 1/16)



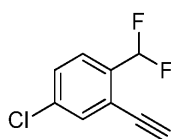
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 1, с использованием на стадии 1 3-бромфуран-2-карбальдегида вместо 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола.

Промежуточное соединение 1/17: 2-этинил-4-метил-1-(трифторметил)бензол (промежуточное соединение 1/17)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 1, с использованием на стадии 1 2-бром-4-метил-1-(трифторметил)бензола вместо 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола.

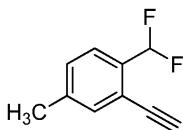
Промежуточное соединение 1/18: 4-хлор-1-(дифторметил)-2-этинилбензол (промежуточное соединение 1/18)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 1, с использованием на стадии 1 2-бром-4-хлор-1-(дифторметил)бензола вместо 1-бром-3-фтор-

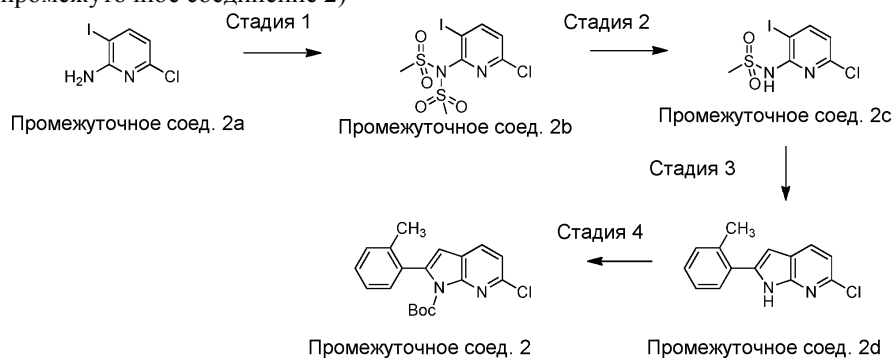
2-(трифторметил)бензола.

Промежуточное соединение 1/19: 1-(дифторметил)-2-этинил-4-метилбензол (промежуточное соединение 1/19)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 1, с использованием на стадии 1 2-бром-1-(дифторметил)-4-метилбензола вместо 1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензола.

Промежуточное соединение 2: трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2)



Стадия 1: N-(6-хлор-3-йодпиридин-2-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамид (промежуточное соединение 2b).

Метансульфонилхлорид (5,5 г, 70,9 ммоль) добавляли по каплям к раствору 6-хлор-3-йодпиридин-2-амина (промежуточное соединение 2a) (5,0 г, 19,7 ммоль) в пиридине (50 мл) при температуре 0°C. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (градиент 5-100% EtOAc в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: N-(6-хлор-3-йодпиридин-2-ил)метансульфонамид (промежуточное соединение 2c).

N-(6-хлор-3-йодпиридин-2-ил)-N-(метилсульфонил)метансульфонамид (промежуточное соединение 2b) (5,3 г, 12,9 ммоль) растворяли в смеси водного раствора NaOH (10 мас.%, 32,5 мл) и тетрагидрофурана (32,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем указанную смесь концентрировали, добавляли воду, pH доводили до значения 4, используя водный раствор лимонной кислоты. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (градиент 5-100% EtOAc в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

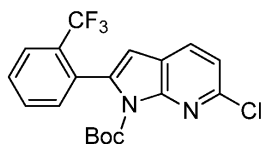
Стадия 3: 6-хлор-2-(о-толил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (промежуточное соединение 2d).

Смесь N-(6-хлор-3-йодпиридин-2-ил)метансульфонамида (промежуточное соединение 2c) (2,33 г, 7,02 ммоль), 1-этинил-2-метилбензола (1,22 г, 10,5 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорида (246 мг, 0,35 ммоль), йодида меди(I) (39 мг, 0,35 ммоль) и триэтиламина (3,19 г, 31,6 ммоль) в ДМФА (25 мл) перемешивали в атмосфере азота при температуре 100°C в течение 2 ч. Добавляли DBU (2,5 мл) и указанную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄ и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (градиент 5-10% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2).

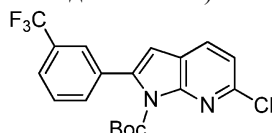
К смеси 6-хлор-2-(о-толил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (промежуточное соединение 2d) (651 мг, 2,69 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (645 мг, 2,96 ммоль), растворенный в ДХМ (10 мл) с последующим добавлением DMAP (33 мг, 0,27 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем указанную смесь абсорбировали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/EtOAc 9:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 2/1: трет-бутил 6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/1)



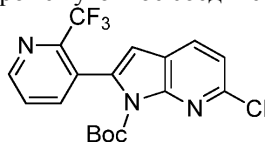
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 1-этинил-2-(трифторметил)бензола вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/2: трет-бутил 6-хлор-2-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/2)



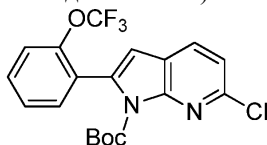
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 1-этинил-3-(трифторметил)бензола вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/3: трет-бутил 6-хлор-2-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/3)



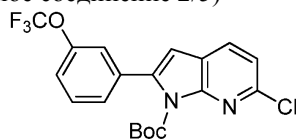
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 3-этинил-2-(трифторметил)пиридина (промежуточное соединение 1/1) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/4: трет-бутил 6-хлор-2-(2-(трифторметокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/4)



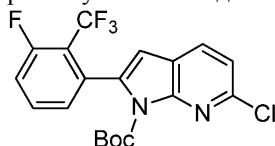
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 1-этинил-2-(трифторметокси)бензола (промежуточное соединение 1/2) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/5: трет-бутил 6-хлор-2-(3-(трифторметокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/5)



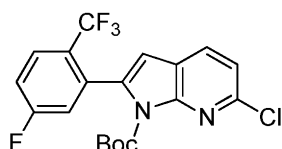
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 1-этинил-3-(трифторметокси)бензола (промежуточное соединение 1/3) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/6: трет-бутил 6-хлор-2-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/6)



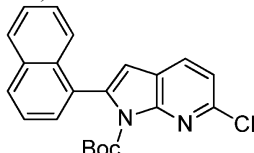
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 1-этинил-3-фтор-2-(трифторметил)бензола (промежуточное соединение 1) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/7: трет-бутил 6-хлор-2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/7)



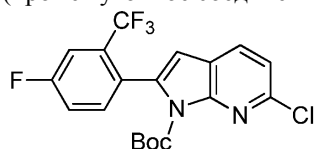
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 2-этинил-4-фтор-1-(трифторметил)бензола (промежуточное соединение 1/4) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/8: трет-бутил 6-хлор-2-(нафталин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/8)



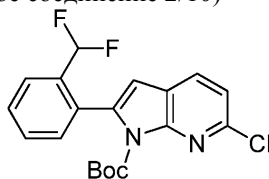
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 1-этинилнафталина (промежуточное соединение 1/5) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/9: трет-бутил 6-хлор-2-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/9)



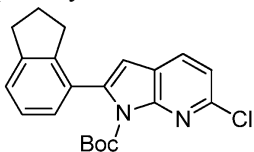
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 1-этинил-4-фтор-2-(трифторметил)бензола (промежуточное соединение 1/6) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/10: трет-бутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/10)



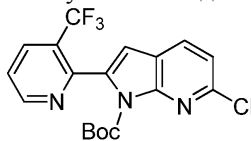
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 1-(дифторметил)-2-этинилбензола (промежуточное соединение 1/7) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/11: трет-бутил 6-хлор-2-(2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/11)



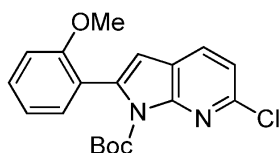
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 4-этинил-2,3-дигидро-1Н-индена (промежуточное соединение 1/8) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/12: трет-бутил 6-хлор-2-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/12)



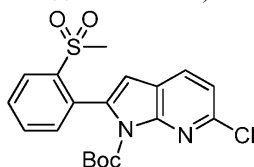
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 2-этинил-3-(трифторметил)пиридина (промежуточное соединение 1/9) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/13: трет-бутил 6-хлор-2-(2-метоксифенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/13)



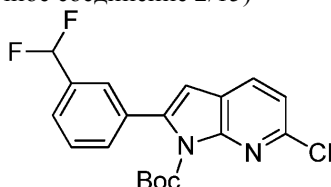
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 1-этинил-2-метоксибензола вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/14: трет-бутил 6-хлор-2-(2-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/14)



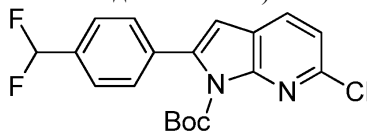
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 1-этинил-2-(метилсульфонил)бензола (промежуточное соединение 1/10) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/15: трет-бутил 6-хлор-2-(3-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/15)



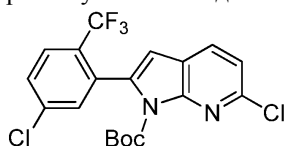
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 1-(дифторметил)-3-этинилбензола (промежуточное соединение 1/12) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/16: трет-бутил 6-хлор-2-(4-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/16)



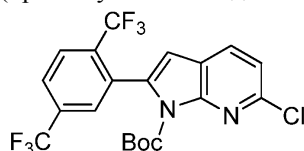
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 1-(дифторметил)-4-этинилбензола (промежуточное соединение 1/13) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/17: трет-бутил 6-хлор-2-(5-хлор-2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/17)



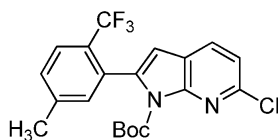
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 4-хлор-2-этинил-1-(трифторметил)бензола (промежуточное соединение 1/14) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/18: трет-бутил 2-(2,5-бис(трифторметил)фенил)-6-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/18)



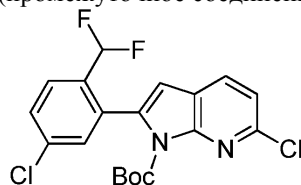
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 2-этинил-1,4-бис(трифторметил)бензола (промежуточное соединение 1/15) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/19: трет-бутил 6-хлор-2-(5-метил-2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/19)



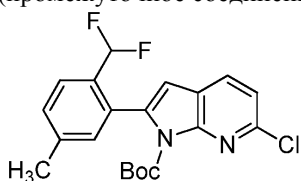
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 2-этинил-4-метил-1-(трифторметил)бензола (промежуточное соединение 1/17) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/20: трет-бутил 6-хлор-2-(5-хлор-2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/20)



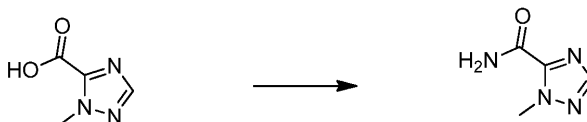
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 4-хлор-1-(дифторметил)-2-этинилбензола (промежуточное соединение 1/18) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 2/21: трет-бутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)-5-метилфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2/21)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 1-(дифторметил)-2-этинил-4-метилбензола (промежуточное соединение 1/19) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 3: 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3)



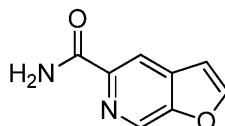
Промежуточное соед. 3а

Промежуточное соед. 3

Смесь 1-метил-7H-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты (7,0 г, 55,1 ммоль) в SOCl_2 (20 мл) нагревали до температуры 70°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха.

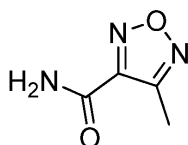
Остаток растворяли в NH_3/MeOH (7M, 40 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, экстрагировали Et_2O и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 3/1: фуро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3/1)



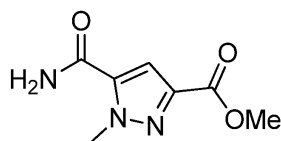
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 3, с использованием фуро[2,3-с]пиридин-5-карбоновой кислоты вместо 1-метил-7H-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение 3/2: 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид (промежуточное соединение 3/2)



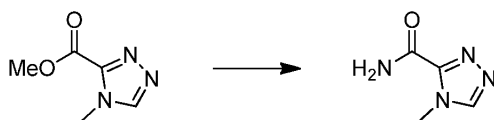
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 3, с использованием 4-метил-1,2,5-триазол-3-карбоновой кислоты вместо 1-метил-7H-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение 3/3: метил 5-карбамоил-1-метил-7Н-пиразол-3-карбоксилат (промежуточное соединение 3/3)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 3, с использованием 3-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты вместо 1-метил-7Н-1,2,4-триазол-5-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение 4: 4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (промежуточное соединение 4)

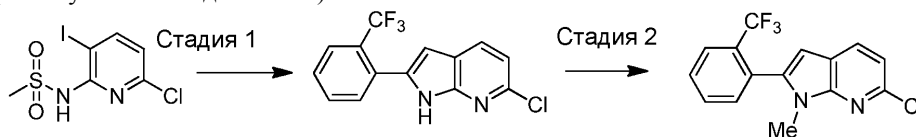


Промежуточное соед. 4а

Промежуточное соед. 4

Смесь метил-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (промежуточное соединение 4а) (900 мг, 6,38 ммоль) в NH_3/MeOH (7М, 15 мл) перемешивали в течение ночи при температуре 65°C в герметично закрытой пробирке. Смесь концентрировали до половины ее объема. Образовался осадок, который отфильтровывали, экстрагировали Et_2O и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 5: 6-хлор-1-метил-2-(2-(трифторметил)фенил)-7Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 5)



Промежуточное соед. 2с

Промежуточное соед. 5а

Промежуточное соед. 5

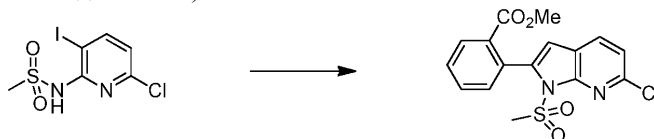
Стадия 1: 6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 5а).

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, с использованием на стадии 3 1-этинил-2-(трифторметил)бензола вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Стадия 2: 6-хлор-1-метил-2-(2-(трифторметил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (промежуточное соединение 5).

Смесь 6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (промежуточное соединение 5а) (500 мг, 1,69 ммоль), карбоната калия (350 мг, 2,54 ммоль) и MeI (288 мг, 2,03 ммоль) в ТГФ (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи хроматографии с обращенной фазой (с18, градиент 25-55% ацетонитрил/10 мМ водный раствор NH_4HCO_3) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 6: метил-2-(6-хлор-1-(метилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)бензоат (промежуточное соединение 6)

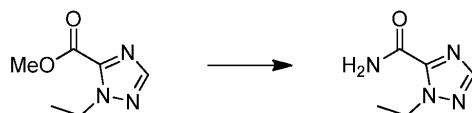


Промежуточное соед. 2с

Промежуточное соед. 6

Смесь *N*-(6-хлор-3-йодпиридин-2-ил)метансульфонамида (1,00 г, 3,01 ммоль) (промежуточное соединение 2с), метил-2-этинилбензоата (510 мг, 3,19 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорида (114 мг, 0,16 ммоль), йодида меди(I) (30 мг, 0,16 ммоль) и ТЕА (1,45 г, 14,38 ммоль) в ДМФА (15 мл) перемешивали в атмосфере азота при температуре 100°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент 5-100% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета.

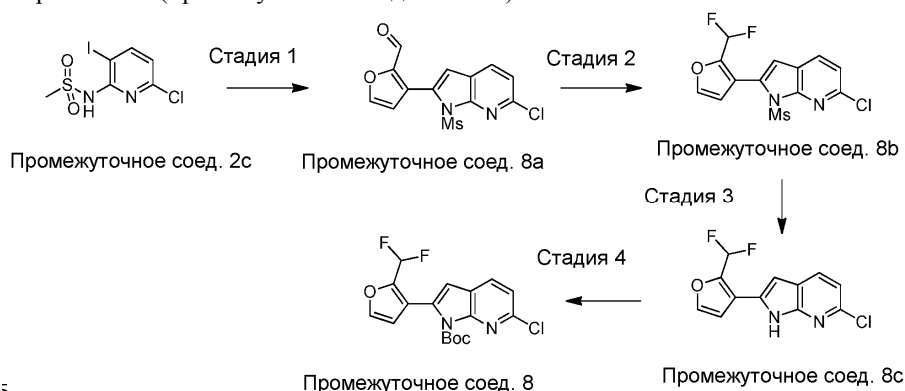
Промежуточное соединение 7: 1-этил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 7)



Промежуточное соед. 7а Промежуточное соед. 7

Смесь метил-1-этил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилата (промежуточное соединение 7а) (700 мг, 4,167 ммоль) в водном растворе NH₃ (25%, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой и высушили с получением желаемого указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 8: трет-бутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фуран-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 8)



Промежуточное соед. 2с

Промежуточное соед. 8а

Промежуточное соед. 8b

Стадия 3

Промежуточное соед. 8

Промежуточное соед. 8с

5

Стадия 1: 3-(6-хлор-1-(метилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)фуран-2-карбальдегид (промежуточное соединение 8а).

Смесь N-(6-хлор-3-йодпиридин-2-ил)метансульфонамида (промежуточное соединение 2с) (692 мг, 2,08 ммоль), 3-этилфуран-2-карбальдегида (промежуточное соединение 1/16) (300 мг, 2,50 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорида (73 мг, 0,10 ммоль), йодида меди(I) (20 мг, 0,10 ммоль) и ТЕА (947 мг, 9,37 ммоль) в ДМФА (20 мл) перемешивали при температуре 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водным раствором NH₄Cl. Смесь экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 1:10) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фуран-3-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (промежуточное соединение 8b).

DAST (411 мг, 4,62 ммоль) добавляли к смеси 3-(6-хлор-1-(метилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)фуран-2-карбальдегида (промежуточное соединение 8а) (300 мг, 0,92 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при температуре 0°C и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

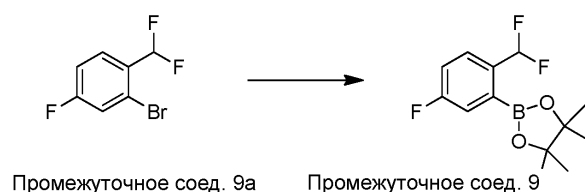
Стадия 3: 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фуран-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (промежуточное соединение 8с).

К смеси 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фуран-3-ил)-1-(метилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (промежуточное соединение 8b) (165 мг, 0,48 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли DBU (1 мл) и указанную смесь перемешивали при температуре 70°C в течение ночи. Смесь разбавляли водным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/PE = 1:8) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: третбутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фуран-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 8).

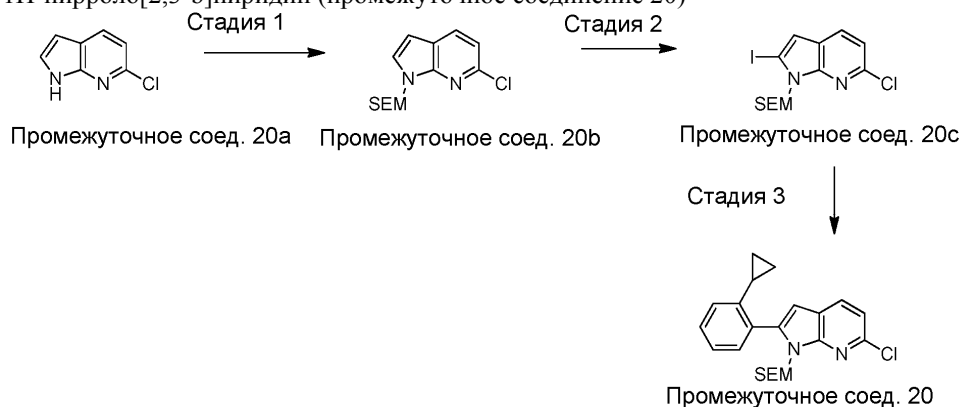
6-Хлор-2-(2-(дифторметил)фуран-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (промежуточное соединение 8с) (120 мг, 0,45 ммоль) суспендировали в ДХМ (2 мл). Добавляли Woc₂O (345 мг, 1,58 ммоль), растворенный в ДХМ (1 мл), а затем DMAP (10 мг). После прекращения выделения диоксида углерода смесь абсорбировали на диоксиде кремния и очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc/ДХМ = 1:10) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 9: 2-(2-(дифторметил)-5-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,3-диоксаборолан (промежуточное соединение 9)



Смесь 2-бром-1-(дифторметил)-4-фторбензола (73 г, 0,287 моль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (88 г, 0,345 моль), Pd(dppf)Cl₂ (10,4 г, 0,014 моль) и KOAc (95,8 г, 0,978 моль) в 1,4-диоксане (700 мл) и ДМСО (30 мл) перемешивали при температуре 85°C в атмосфере N₂ в течение ночи. Указанную смесь гасили водой (250 мл) и экстрагировали EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя PE, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 20: 6-хлор-2-(2-циклопропилфенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (промежуточное соединение 20)



Стадия 1: 6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (промежуточное соединение 20b).

К раствору 6-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (20,0 г, 131 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NaH (7,88 г, 197 ммоль) при температуре 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли SEMCI (32,8 г, 197 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Указанную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали ДХМ (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (PE/EA = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 2: 6-хлор-2-йод-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (промежуточное соединение 20с).

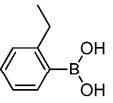
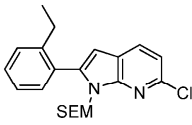
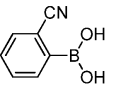
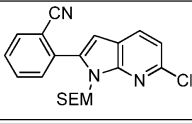
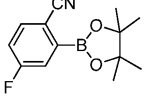
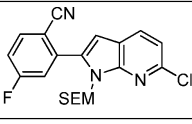
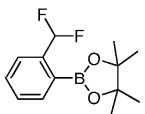
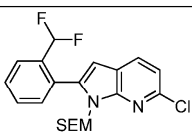
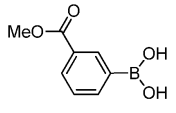
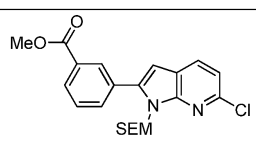
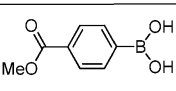
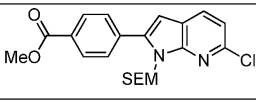
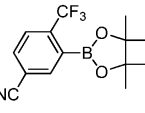
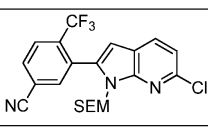
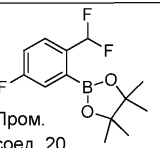
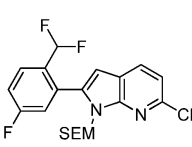
К раствору 6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (промежуточное соединение 20b) (20,0 г, 0,071 моль) в ТГФ (300 мл) добавляли n-BuLi (42,4 мл, 2,5М в гексане, 0,106 моль) при температуре -78°C и смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Затем при температуре -30°C добавляли I₂ (23,3 г, 0,092 моль) в ТГФ (40 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (500 мл) и смесь экстрагировали ДХМ (3×600 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE/E = 100:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 3: 6-хлор-2-(2-циклопропилфенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (промежуточное соединение 20).

Смесь 6-хлор-2-йод-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (промежуточное соединение 20с) (450 мг, 1,1 ммоль), 2-(2-циклопропилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (350 мг, 1,43 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (80 мг, 0,11 ммоль) и K₂CO₃ (304 мг, 2,2 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) перемешивали при температуре 85°C в течение ночи в атмосфере N₂. Добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA = 100:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточные соединения с 20/1 по 20/8.

Следующие промежуточные соединения получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 20, с использованием соответствующих структурных элементов для реакции сочетания Сузуки.

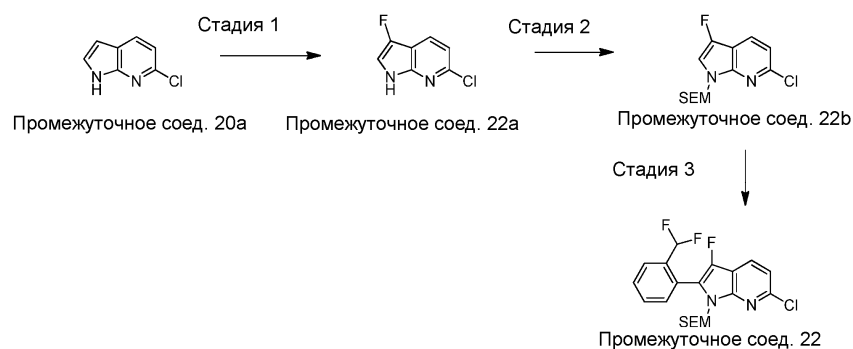
Пром. соед. №	Структурный элемент для сочетания Сузуки	Структура
Пром. соед. 20/1		
Пром. соед. 20/2		
Пром. соед. 20/3		
Пром. соед. 20/4		
Пром. соед. 20/5		
Пром. соед. 20/6		
Пром. соед. 20/7		
Пром. соед. 20/8	 Пром. соед. 20	

Промежуточное соединение 21: 3,6-дихлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (промежуточное соединение 21)



К раствору 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (промежуточное соединение 20/4) (205 мг, 0,46 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли NCS (81 мг, 0,61 ммоль). указанную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (градиент MeCN/H₂O = 5% до 95%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 22: 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (промежуточное соединение 22)



Стадия 1: 6-хлор-3-фтор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин (промежуточное соединение 22а).

К раствору 6-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридина (промежуточное соединение 20а) (2,0 г, 13,16 ммоль) в ДМФА (8 мл) и ацетонитриле (20 мл) добавляли Selectfluor (6,96 г, 19,66 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Указанную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 49:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

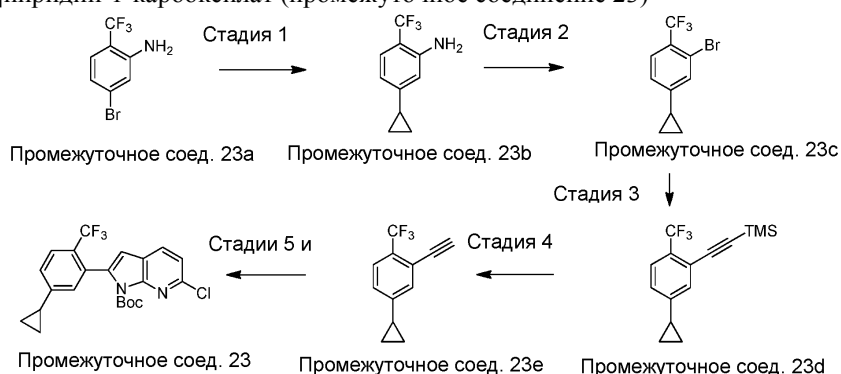
Стадия 2: 6-хлор-3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин (промежуточное соединение 22b).

К раствору 6-хлор-3-фтор-1H-пирроло[2,3-б]пиридина (промежуточное соединение 22а) (300 мг, 1,77 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли NaH (142 мг, 3,53 ммоль) при температуре $0^\circ C$. После перемешивания при той же температуре в течение 30 мин добавляли SEMCl (442 мг, 2,65 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 49:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 3: 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин (промежуточное соединение 22).

К раствору 6-хлор-3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридина (промежуточное соединение 22b) (160 мг, 0,533 ммоль), 1-бром-2-(дифторметил)бензола (133 мг, 0,64 ммоль) и PPh_3 (8 мг, 0,03 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (16 мг, 0,07 ммоль) и KOAc (105 мг, 1,07 ммоль). Смесь перемешивали при температуре $125^\circ C$ в течение ночи в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали и остаток экстрагировали EtOAc (20 мл). Фильтрат концентрировали досуха и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 49:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 23: трет-бутил 6-хлор-2-(5-циклопропил-2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 23)



Стадия 1: 5-циклопропил-2-(трифторметил)анилин (промежуточное соединение 23b).

$Pd(dppf)Cl_2$ (613 мг, 0,84 ммоль) добавляли к смеси 5-бром-2-(трифторметил)анилина (промежуточное соединение 23а) (2,00 г, 8,37 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (929 мг, 12,56 ммоль) и Na_2CO_3 (1,77 г, 16,70 ммоль) в диоксане (25 мл), затем указанную смесь перемешивали при температуре $90^\circ C$ в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (0-2% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 2: 2-бром-4-циклопропил-1-(трифторметил)бензол (промежуточное соединение 23с).

трет-Бутил нитрит (1,69 г, 16,41 ммоль) быстро добавляли к раствору 5-циклопропил-2-(трифторметил)анилина (промежуточное соединение 23b) (1,10 г, 5,47 ммоль) в CH_3CN (50 мл) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 2 мин. Добавляли $CuBr_2$ (3,02 г, 13,66 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в

течение 3 ч. Добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои концентрировали досуха и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (0-2% ДХМ в РЕ) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Стадия 3: ((5-циклопропил-2-(трифторметил)фенил)этинил)триметилсилан (промежуточное соединение 23d).

К смеси Pd(PPh₃)₄ (307 мг, 0,26 ммоль) и CuI (101 мг, 0,53 ммоль) в ТЕА (20 мл) добавляли 2-бром-4-циклопропил-1-(трифторметил)бензол (промежуточное соединение 23с) (1,40 г, 5,28 ммоль) и этинилтриметилсилан (1,82 г, 18,57 ммоль). Указанную смесь перемешивали при температуре 70°C в течение ночи. Указанную смесь концентрировали и добавляли EtOAc (80 мл). Смесь фильтровали через целит®. Указанную смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (РЕ) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

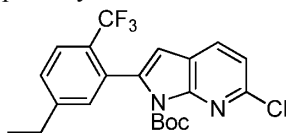
Стадия 4: 4-циклопропил-2-этинил-1-(трифторметил)бензол (промежуточное соединение 23е).

К раствору ((5-циклопропил-2-(трифторметил)фенил)этинил)триметилсилана (промежуточное соединение 23d) в MeOH (5 мл) добавляли K₂CO₃ (582 мг, 4,22 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения.

Стадии 5-6: трет-бутил 6-хлор-2-(5-циклопропил-2-(трифторметил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 23).

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, стадии 3 и 4, с использованием на стадии 3 4-циклопропил-1-этинил-2-(трифторметил)бензола (промежуточное соединение 23е) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

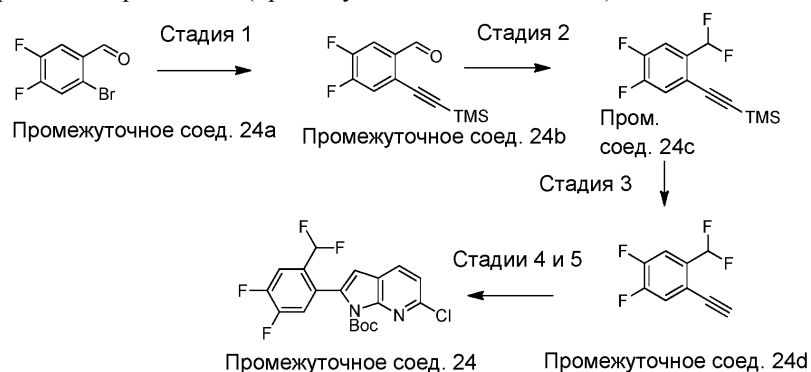
Промежуточное соединение 23/1: трет-бутил 6-хлор-2-(5-этил-2-(трифторметил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 23/1)



Промежуточное соед. 23/1

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 23, с использованием на стадии 1 этилбороновой кислоты вместо циклопропилбороновой кислоты.

Промежуточное соединение 24: трет-бутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 24)



Стадия 1: 4,5-дифтор-2-((триметилсилил)этинил)бензальдегид (промежуточное соединение 24b).

Смесь Pd(PPh₃)₄ (260 мг, 0,23 ммоль), CuI (43 мг, 0,23 ммоль), 2-бром-4,5-дифторбензальдегида (1,00 г, 4,50 ммоль) и этинилтриметилсилана (1,55 г, 15,80) ммоль в ТЕА (10 мл) перемешивали при температуре 70°C в течение ночи. Указанную смесь концентрировали досуха. Добавляли EtOAc (20 мл) и смесь фильтровали через слой целита®. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (градиент 5-30% EtOAc в РЕ) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Стадия 2: ((2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)этинил)триметилсилан (промежуточное соединение 24с).

К раствору 4,5-дифтор-2-((триметилсилил)этинил)бензальдегида (промежуточное соединение 24b) (1,67 г, 7,00 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DAST (2,25 г, 14,00 ммоль) при температуре 0°C и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, филь-

тровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией (градиент 5-30% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

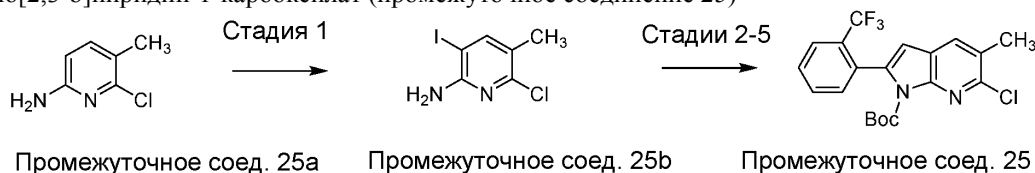
Стадия 3: 1-(дифторметил)-2-этинил-4,5-дифторбензол (промежуточное соединение 24d).

К раствору ((2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)этинил)триметилсилана (промежуточное соединение 24c) (1,30 г, 5,00 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли K_2CO_3 (1,38 г, 10,00 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения.

Стадии 4-5: трет-бутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 24).

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, стадии 3 и 4, с использованием на стадии 3 1-(дифторметил)-2-этинил-4,5-дифторбензола (промежуточное соединение 24d) вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Промежуточное соединение 25: трет-бутил 6-хлор-5-метил-2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 25)



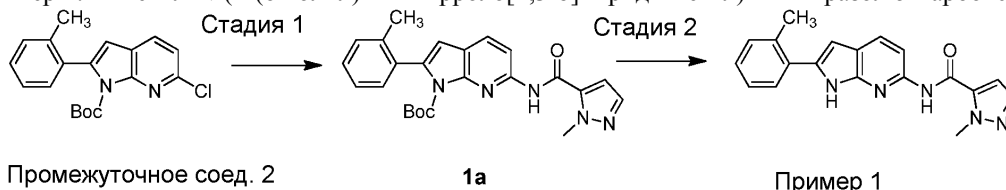
Стадия 1: 6-хлор-3-йод-5-метилпиридин-2-амин (промежуточное соединение 25b).

NIS (5,30 г, 23,56 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 6-хлор-5-метилпиридин-2-амин (промежуточное соединение 25a) (2,50 г, 17,60 ммоль) в ТГФ (30 мл) и перемешивание продолжали при температуре 0°C в течение 30 мин. Затем указанную смесь нагревали при температуре 50°C в течение 24 ч с добавлением дополнительного количества NIS (5,30 г, 23,56 ммоль). Смеси давали остыть до комнатной температуры и концентрировали досуха. Добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент 0-50% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

Стадии 2-5: трет-бутил 6-хлор-5-метил-2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 25).

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для промежуточного соединения 2, стадии 1-4, с использованием на стадии 1 6-хлор-3-йод-5-метилпиридин-2-амин (промежуточное соединение 25b) вместо 6-хлор-3-йодпиридин-2-амин и на стадии 3 1-этинил-2-(трифторметил)бензола вместо 1-этинил-2-метилбензола.

Пример 1. 1-Метил-N-(2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (1)



Стадия 1: трет-бутил 6-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (1a).

$Pd_2(dba)_3$ (460 мг, 0,50 ммоль) добавляли к смеси трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) (340 мг, 0,99 ммоль), фосфата калия (693 мг, 3,28 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид (250 мг, 2,0 ммоль) и *t*BuXPhos (300 мг, 0,70 ммоль) в смеси *t*-BuOH (6,0 мл) и воды (0,2 мл). Указанную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 3 ч при микроволновом облучении. Смесь фильтровали и остаток промывали ДХМ (20 мл). Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (градиент 5-100% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

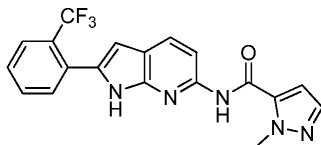
Стадия 2: 1-метил-N-(2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (1).

К смеси трет-бутил 6-(1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (1a) (314 мг, 0,73 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли TFA (2 мл) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным Mg_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (градиент 5-100% EtOAc в PE) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ ppm 8,85 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$

Гц, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,49 - 7,45 (т, 1H), 7,33 - 7,27 (т, 3H), 6,63 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,26 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). (ESI): m/z 332,2 [M+H]⁺.

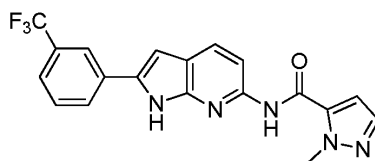
Пример 1/1. 1-Метил-N-(2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (1/1)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/1) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ ppm 11,82 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,03 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,53 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,12 (s, 3H). (ESI): m/z 385,9 [M+H]⁺.

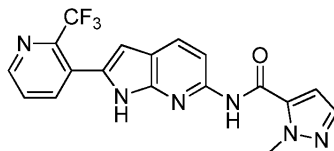
Пример 1/2. 1-Метил-N-(2-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (1/2)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(3-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/2) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ ppm 12,13 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,24 - 8,22 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,70 - 7,67 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,23 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H). (ESI): m/z 385,9 [M+H]⁺.

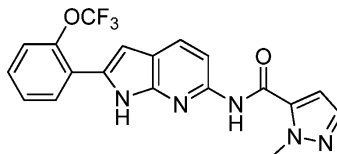
Пример 1/3. 1-Метил-N-(2-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (1/3)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/3) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ ppm 11,91 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,82 - 8,81 (m, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 2H), 7,53 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,12 (s, 3H). (ESI): m/z 386,9 [M+H]⁺.

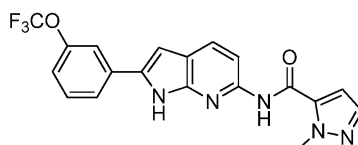
Пример 1/4. 1-Метил-N-(2-(2-(трифторметокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (1/4)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(2-(трифторметокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/4) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ ppm 11,89 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,96 - 7,94 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 6,83 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H). (ESI): m/z 401,9 [M+H]⁺.

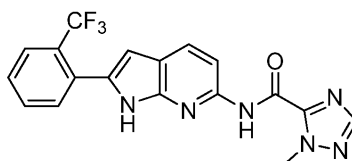
Пример 1/5. 1-Метил-N-(2-(3-(трифторметокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (1/5)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(3-(трифторметокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/5) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 12,05 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 3H), 7,79 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J_1 = J_2 = 8,0$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,12 (s, 3H). (ESI): m/z 401,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

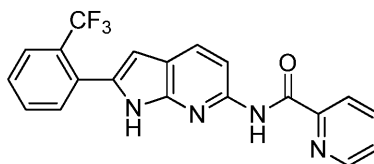
Пример 1/6. 1-Метил-N-(2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (1/6)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/1) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1H-пирразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 12,03 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,91 - 7,89 (m, 2H), 7,81 - 7,78 (m, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,22 (s, 3H). (ESI): m/z 386,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

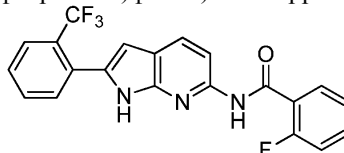
Пример 1/7. N-(2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиколинамид (1/7)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/1) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и пиколинамида вместо 1-метил-1H-пирразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 11,95 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,15 - 8,09 (m, 3H), 7,91 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,82 - 7,79 (m, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 3H), 6,57 (s, 1H). (ESI): m/z 382,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

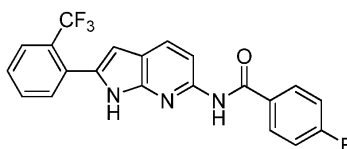
Пример 1/8. 2-Фтор-N-(2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)бензамид (1/8)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/1) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и 2-фторбензамида вместо 1-метил-1H-пирразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 11,89 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,79 - 7,67 (m, 4H), 7,60 - 7,57 (m, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 6,54 (s, 1H). (ESI): m/z 399,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

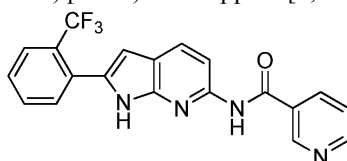
Пример 1/9. 4-Фтор-N-(2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)бензамид (1/9)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/1) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и 4-фторбензамида вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ ppm 11,82 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 8,14-8,11 (m, 2H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,91 - 7,89 (m, 2H), 7,80 - 7,79 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 2H), 6,54 (s, 1H). (ESI): m/z 399,9 [M+H]⁺.

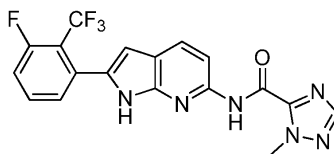
Пример 1/10. N-(2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)никотинамид (1/10)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/1) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и никотинамида вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ ppm 11,85 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,77 - 8,75 (m, 1H), 8,38 - 8,35 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 2H), 7,82 - 7,79 (m, 1H), 7,72 - 7,57 (m, 2H), 7,56 - 7,54 (m, 1H), 6,55 (s, 1H). (ESI): m/z 382,9 [M+H]⁺.

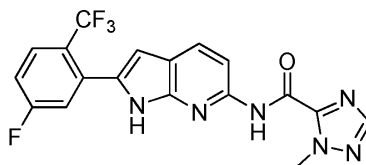
Пример 1/11. N-(2-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида (1/11)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/6) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ ppm 12,09 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,22 (s, 3H). (ESI): m/z 405,1 [M+H]⁺.

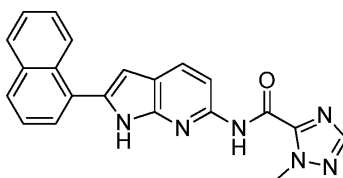
Пример 1/12. N-(2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида (1/12)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/7) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ ppm 12,08 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 - 7,60 (m, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,22 (s, 3H). (ESI): m/z 405,1 [M+H]⁺.

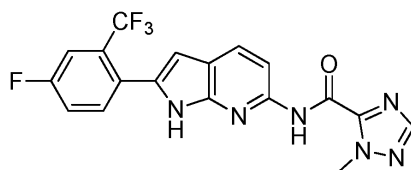
Пример 1/13. 1-Метил-N-(2-(нафталин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида (1/13)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(нафталин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/8) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 12,14 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,30 - 8,27 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,94 - 7,92 (m, 1H), 7,74 - 7,73 (m, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 4,24 (s, 3H). (ESI): m/z 369,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

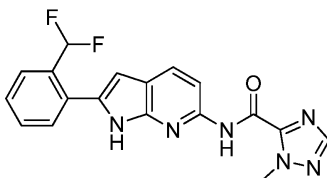
Пример 1/14. N-(2-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (1/14)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/9) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 12,03 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,83 - 7,67 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 4,22 (s, 3H). (ESI): m/z 405,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

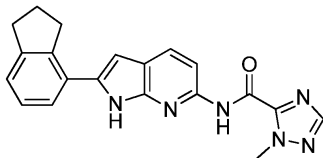
Пример 1/15. N-(2-(2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (1/15)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/10) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 12,11 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,62 - 7,59 (m, 1H), 7,15 (t, $J = 54,5$ Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,22 (s, 3H). 369,2 (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 1/16. N-(2-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (1/16)

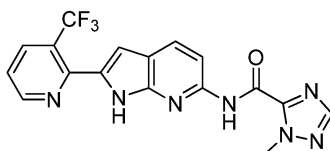


Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/11) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 11,92 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,61 - 7,59 (m, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,15 - 3,12 (m, 2H), 2,96 - 2,93 (m, 2H), 2,10 - 2,04 (m, 2H). (ESI): m/z 359,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 1/17. 1-Метил-N-(2-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1H-

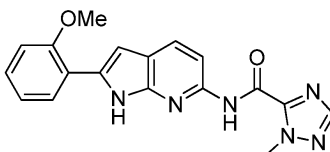
1,2,4-триазол-5-карбоксамид (1/17)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/12) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) и 1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1Н-пирразол-5-карбоксамид.

¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ ppm 12,18 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,97 (s, J = 2,8 Гц, 1H), 8,36-8,34 (m, 1H), 8,19 - 8,17 (m, 2H), 7,93 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (dd, J₁ = 5,0 Гц, J₂ = 8,0 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,23 (s, 3H). (ESI): m/z 388,1 [M+H]⁺.

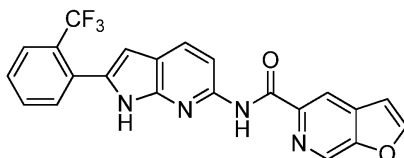
Пример 1/18. N-(2-(2-(метоксифенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (1/18)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(2-(метоксифенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/13) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) и 1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1Н-пирразол-5-карбоксамид.

¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ ppm 11,75 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Гц), 7,86 - 7,84 (m, 2H), 7,37 - 7,34 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,08 - 7,05 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,94 (s, 3H). (ESI): m/z 349,1 [M+H]⁺.

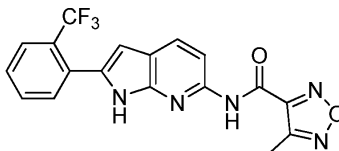
Пример 1/19. N-(2-(2-(трифторметил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)фуро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамид (1/19)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/1) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и фуро[2,3-с]пиридин-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3/1) вместо 1-метил-1Н-пирразол-5-карбоксамид.

¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ ppm 11,93 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,57 (s, 1H). (ESI): m/z 423,1 [M+H]⁺.

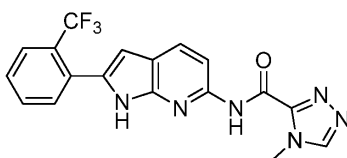
Пример 1/20. 4-Метил-N-(2-(2-(трифторметил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид (1/20)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/1) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид (промежуточное соединение 3/2) вместо 1-метил-1Н-пирразол-5-карбоксамид.

¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ ppm 11,99 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 2H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 2,56 (s, 3H). (ESI): m/z 388,1 [M+H]⁺.

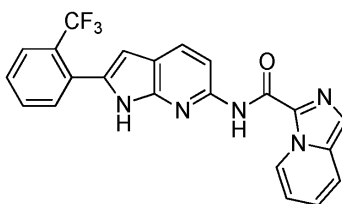
Пример 1/21. 4-Метил-N-(2-(2-(трифторметил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (1/21)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/1) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и 4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (промежуточное соединение 4) вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 12,03 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 2H), 7,81 - 7,78 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,97 (s, 3H). (ESI): m/z 387,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

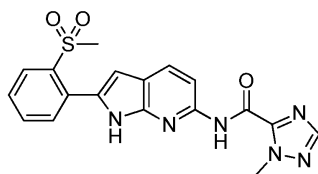
Пример 1/22. N-(2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид (1/22)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/1) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и имидазо[1,5-a]пиридин-3-карбоксамид вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 11,97 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,46 - 9,44 (m, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,10 - 8,05 (m, 2H), 7,91 - 7,89 (m, 2H), 7,82 - 7,66 (m, 4H), 7,22 - 7,20 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 1H), 6,57 (s, 1H). (ESI): m/z 422,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

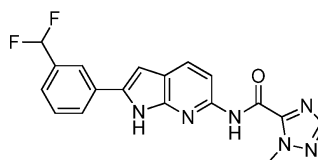
Пример 1/23. 1-Метил-N-(2-(2-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (1/23)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(2-(метилсульфонил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/14) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 11,98 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,16 - 8,11 (m, 2H), 7,91 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,85 - 7,82 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,00 (s, 3H). (ESI): m/z 397,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

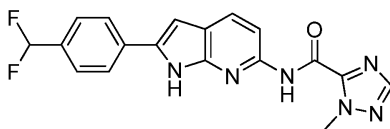
Пример 1/24. N-(2-(3-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (1/24)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(3-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/15) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 12,26 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,19 - 8,06 (m, 4H), 7,89 - 7,87 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,20-6,98 (m, 2H), 4,22 (s, 3H). (ESI): m/z 369,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

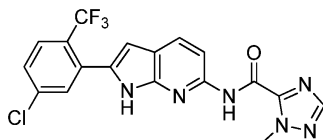
Пример 1/25. N-(2-(4-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (1/25)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(4-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/16) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 12,25 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 - 8,06 (m, 3H), 7,89 - 7,88 (m, 1H), 7,67 - 7,65 (m, 2H), 7,19 - 6,99 (m, 2H), 4,23 (s, 3H). (ESI): m/z 369,1 [M+H] $^+$.

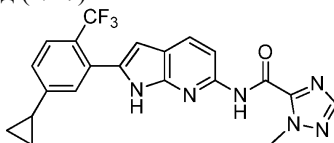
Пример 1/26. N-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (1/26)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(5-хлор-2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/17) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 12,10 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,94 - 7,91 (m, 2H), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,22 (s, 3H). (ESI): m/z 421,1 [M+H] $^+$.

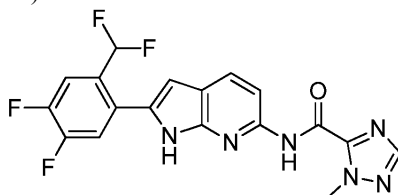
Пример 1/27. N-(2-(5-циклопропил-2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (1/27)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(5-циклопропил-2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 23) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 11,99 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,10 - 1,04 (m, 2H), 0,89 - 0,84 (m, 2H). (ESI): m/z 427,1 [M+H] $^+$.

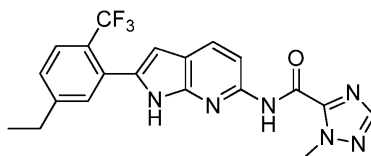
Пример 1/28. N-(2-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (1/28)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)-4,5-дифторфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 24) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 12,16 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,93 - 7,91 (m, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 2H), 7,17 (t, J = 54 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,22 (s, 3H). (ESI): m/z 405,1 [M+H] $^+$.

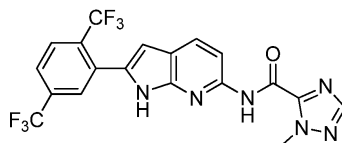
Пример 1/29. N-(2-(5-этил-2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (1/29)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(5-этил-2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 23/1) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 12,00 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,75 (q, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,26 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H). (ESI): m/z 415,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

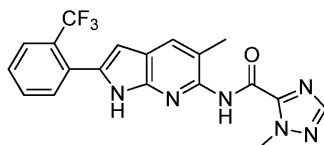
Пример 1/30. N-(2-(2,5-бис(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (1/30)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 2-(2,5-бис(трифторметил)фенил)-6-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/18) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 12,15 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,17 - 8,12 (m, 2H), 8,08 - 8,04 (m, 2H), 7,93 - 7,91 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,22 (s, 3H). (ESI): m/z 455,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

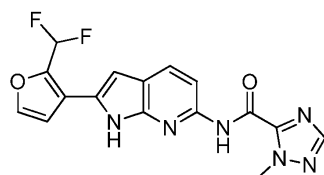
Пример 1/31. 1-Метил-N-(5-метил-2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (31)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-5-метил-2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 25) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 11,96 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 - 7,90 (m, 2H), 7,82 - 7,79 (m, 1H), 7,70 - 7,69 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). (ESI): m/z 401,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

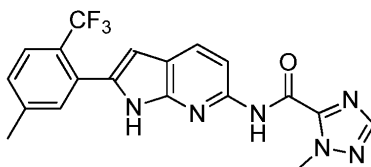
Пример 1/32. N-(2-(2-(дифторметил)фуран-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (1/32)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фуран-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 8) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 12,10 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 - 7,88 (m, 3H), 7,37 (t, $J = 52,0$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,22 (s, 3H). (ESI): m/z 359,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

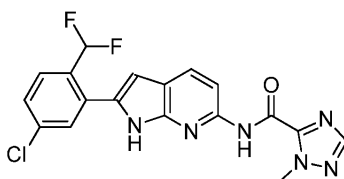
Пример 1/33. 1-Метил-N-(2-(5-метил-2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (1/33)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(5-метил-2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/19) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 11,99 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,5$ Гц), 7,89 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). (ESI): m/z 401,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

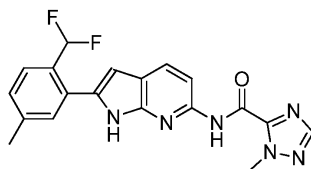
Пример 1/34. N-(2-(5-хлор-2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (1/34)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(5-хлор-2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/20) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 12,18 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 2H), 7,67 - 7,65 (m, 1H), 7,17 (t, $J = 54,5$ Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,22 (s, 3H). (ESI): m/z 403,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

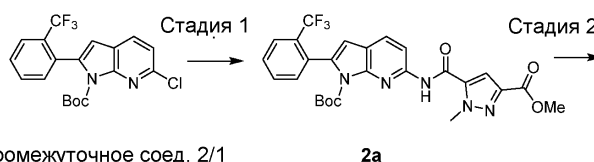
Пример 1/35. N-(2-(2-(дифторметил)-5-метилфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (1/35)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 трет-бутил 6-хлор-2-(2-(дифторметил)-5-метилфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/21) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

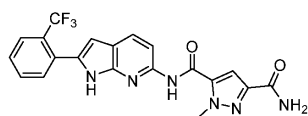
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ ppm 12,07 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,11 (t, $J = 55,0$ Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). (ESI): m/z 383,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 2. 1-Метил-N²-(2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксамид (2)



Промежуточное соедин. 2/1

2a



Пример 2

Стадия 1: трет-бутил 6-(3-(метоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (2a).

Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использо-

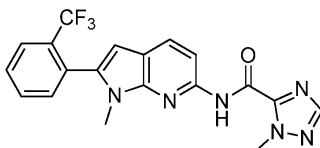
ванием на стадии 1 (1а) трет-бутил 6-хлор-2-(2-(трифторметил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2/1) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2) и метил 5-карбамоил-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (промежуточное соединение 3/3) вместо 1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамида.

Стадия 2: 1-метил-5-((2-(2-(трифторметил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)карбамоил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота (2).

Смесь трет-бутил 6-(3-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-2-(2-(трифторметил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-карбоксилата (2а) (160 мг, 0,29 ммоль) в NH₃/MeOH (7М, 15 мл) перемешивали при температуре 50°C в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 11,88 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 2H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,17 (s, 3H). (ESI): m/z 429,1 [M+H]⁺.

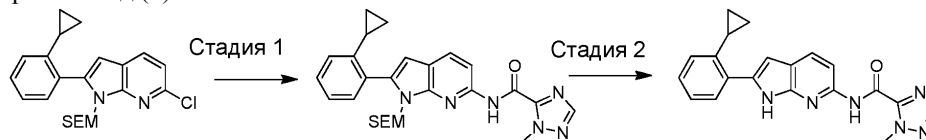
Пример 3. 1-Метил-N-(1-метил-2-(2-(трифторметил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксаимид (3)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 6-хлор-1-метил-2-(2-(трифторметил)фенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (промежуточное соединение 5) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) и 1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксамида (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамида.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 10,13 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,96 - 7,94 (m, 2H), 7,84 - 7,82 (m, 1H), 7,79 - 7,77 (m, 1H), 7,67 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,49 (s, 3H). (ESI): m/z 401,1 [M+H]⁺.

Пример 4.: N-(2-(2-(циклопропилфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксаимид (4)



Промежуточное соед. 20

4а

Пример 4

Стадия 1: N-(2-(2-(циклопропилфенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксаимид (4а).

Смесь 6-хлор-2-(2-(циклопропилфенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (промежуточное соединение 20) (180 г, 0,45 ммоль), 1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксамида (промежуточное соединение 3) (127 мг, 1,00 ммоль), K₂CO₃ (138 мг, 1,00 ммоль), tBuXPhos (200 мг) и Pd₂(dba)₃ (200 мг) в ДМФА (4 мл) перемешивали при температуре 135°C в течение ночи. Указанную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 15:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

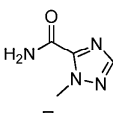
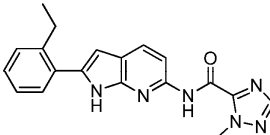
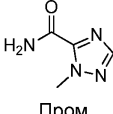
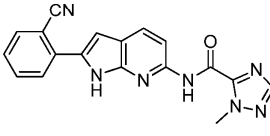
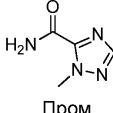
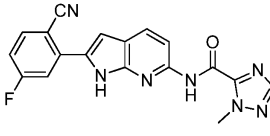
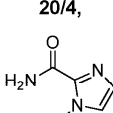
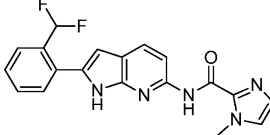
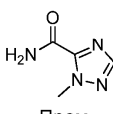
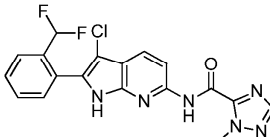
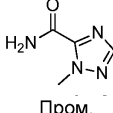
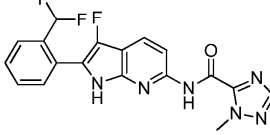
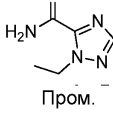
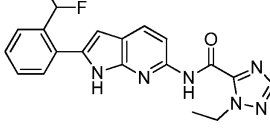
Стадия 2: N-(2-(2-(циклопропилфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксаимид (4).

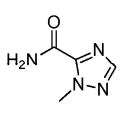
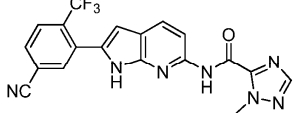
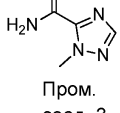
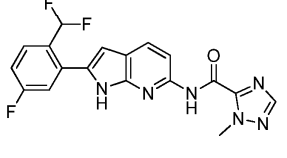
К смеси N-(2-(2-(циклопропилфенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксамида (4а) (120 мг, 0,245 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли BF₃·Et₂O (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем указанную смесь разбавляли водой (2 мл) и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (5 мл) и pH доводили до pH 11, используя 10% водный раствор KOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 50:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ ppm 11,92 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,08 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,26 - 2,19 (m, 1H), 0,94 - 0,92 (m, 2H), 0,72 - 0,71 (m, 2H). (ESI): m/z 359,0 [M+H]⁺.

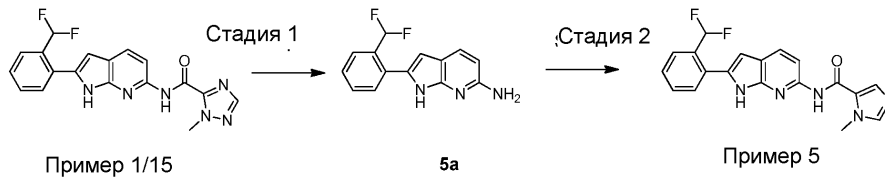
Примеры от 4/1 до 4/9.

Следующие примеры были получены аналогично тому, как описано для примера 4, с использованием соответствующих карбоксамидных структурных единиц и промежуточных соединений.

№	Промежуточное соединение №	Структура	Аналитические данные
4/1	Пром. соед. 20/1,  Пром. соед. 3		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ ppm 8,01 (m, 3H), 7,46 - 7,44 (m, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 4,31 (s, 3H), 2,85 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,16 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). (ESI): m/z 349,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4/2	Пром. соед. 20/2,  Пром. соед. 3		^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ ppm 12,28 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 7,99 - 7,91 (m, 3H), 7,85 - 7,81 (m, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,23 (s, 3H). (ESI): m/z 344,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4/3	Пром. соед. 20/3,  Пром. соед. 3		^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ ppm 12,33 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,21 - 8,19 (m, 2H), 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,94 - 7,92 (m, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,22 (s, 3H). (ESI): m/z 362,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4/4	Пром. соед. 20/4,  Пром. соед. 3		^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ ppm 12,06 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,61 - 7,58 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,15 (t, $J = 54,4$ Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,57 (m, 1H), 4,05 (s, 3H). (ESI): m/z 368,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4/5	Пром. соед. 21,  Пром. соед. 3		^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ ppm 9,72 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 - 7,83 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 3H), 6,69 (t, $J = 54,6$ Гц, 1H), 4,36 (s, 3H). (ESI): m/z 402,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4/6	Пром. соед. 22,  Пром. соед. 3		^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ ppm 9,72 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 3H), 6,83 (t, $J = 54,6$ Гц, 1H), 4,37 (s, 3H). (ESI): m/z 386,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4/7	Пром. соед. 20/4,  Пром. соед. 7		^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): δ ppm 12,13 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,16 (t, $J = 54,4$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,67 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H),

			1,44 (t, J = 6,8 Гц, 3H). (ESI): m/z 383,0 [M+H] ⁺ .
4/8	Пром. соед. 20/7,  Пром. соед. 3		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): δ ppm 12,11 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,14 - 8,11 (m, 3H), 7,92 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,22 (s, 3H). (ESI): m/z 412,1 [M+H] ⁺ .
4/9	Пром. соед. 20/8,  Пром. соед. 3		¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц): δ ppm 12,17 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,18 - 8,13 (m, 2H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,59 - 7,57 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,15 (t, J = 54,4 Гц, 1H), 6,67 (m, 1H), 4,22 (s, 3H). (ESI): m/z 386,8 [M+H] ⁺ .

Пример 5. N-(2-(2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид (5)



Стадия 1: 2-(2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-амин (5a).

К смеси N-(2-(2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазазол-5-карбоксамида (пример 1/15) (0,20 г, 0,534 ммоль) в MeOH (5 мл) и воде (2 мл) добавляли NaOH (0,217 г, 5,43 ммоль) и указанную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. Указанную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения.

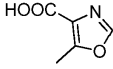
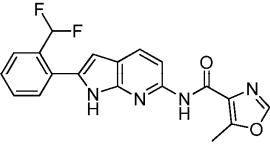
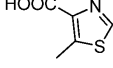
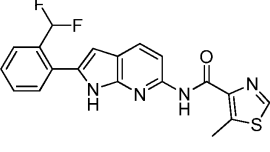
Стадия 2: N-(2-(2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксамид (5).

К смеси 2-(2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-амина (5a) (0,14 г, 0,54 ммоль) и 3-метил-3H-имидазол-4-карбоновой кислоты (0,102 г, 0,81 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (0,41 г, 1,08 ммоль) и DIPEA (0,140 г, 1,08 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Указанную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

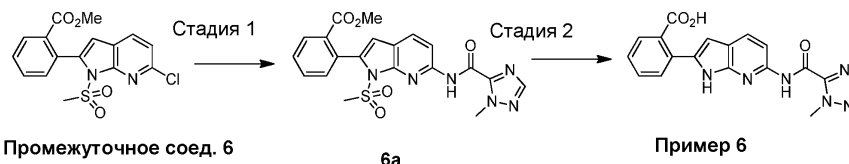
¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ ppm 11,87 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,04 - 8,00 (m, 2H), 7,85 - 7,80 (m, 3H), 7,71 - 7,69 (m, 2H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,15 (t, J = 54,4 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,88 (s, 3H). (ESI): m/z 368,0 [M+H]⁺.

Примеры от 5/1 до 5/2.

Следующие примеры получали аналогично тому, как описано для примера 5, с использованием соответствующих структурных элементов карбоновой кислоты.

№	Структурные элементы	Структура	Аналитические данные
5/1			¹ H ЯМР (DMCO-d ₆ , 400 МГц): δ ppm 12,05 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 2H), 7,61 - 7,58 (m, 1H), 7,15 (t, J = 54,4 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,68 (s, 3H). (ESI): m/z 369,0 [M+H] ⁺ .
5/2			¹ H ЯМР (DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ ppm 12,02 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,70 - 7,69 (m, 2H), 7,61 - 7,59 (m, 1H), 7,15 (t, J = 54,4 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 2,86 (s, 3H). (ESI): m/z 384,9 [M+H] ⁺ .

Пример 6. 2-(6-(1-Метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)бензойная кислота (6)



Стадия 1: метил 2-(6-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-1-(метилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)бензоат (6а).

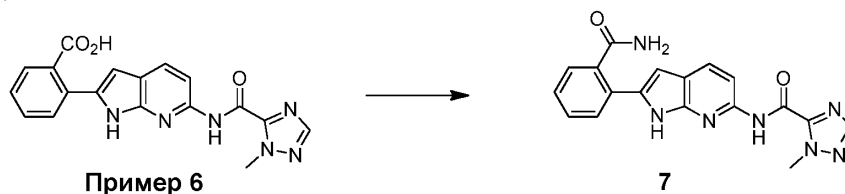
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 1, с использованием на стадии 1 (1а) метил 2-(6-хлор-1-(метилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)бензоата (промежуточное соединение 6) вместо трет-бутил 6-хлор-2-(о-толил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1) и 1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо (промежуточное соединение 3) вместо 1-метил-1Н-пирроло-5-карбоксамидо.

Стадия 2: 2-(6-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)бензойная кислота (6).

К смеси метил 2-(6-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-1-(метилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)бензоата (6а) (100 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaOH (10% раствор в H₂O, 5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. рН смеси доводили до рН 4 с помощью водного раствора HCl. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMCO-d₆): δ ppm 12,95 (s, 1H), 11,94 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 - 8,03 (m, 1H), 7,88 - 7,86 (m, 1H), 7,77 - 7,76 (m, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,22 (s, 3H). (ESI): m/z 363,1 [M+H]⁺.

Пример 7. N-(2-(2-(карбамоилфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (7)

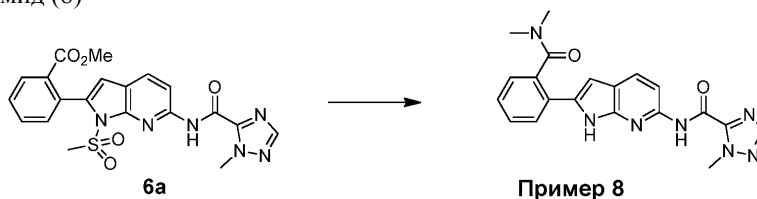


К смеси метил 2-(6-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-1-(метилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)бензоата (пример 6) (80 мг, 0,22 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли НАТУ (126 мг, 0,33 ммоль), DIPEA (30 мг, 0,44 ммоль) и NH₄Cl (15 мг, 0,26 ммоль) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-d₆): δ ppm 11,93 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 - 7,85 (m, 3H), 7,75 -

7,73 (m, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,44 - 7,41 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,22 (s, 3H). (ESI): m/z 362,1 [M+H]⁺.

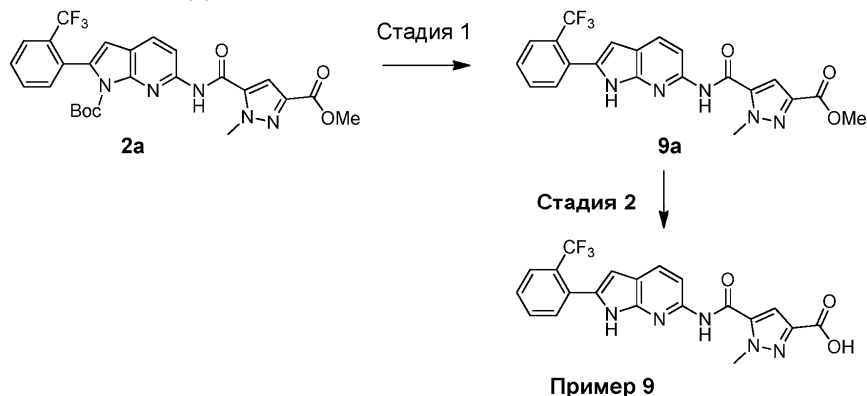
Пример 8. N-(2-(2-(диметилкарбамоил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (8)



К смеси метил 2-(6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-1-(метилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бензоата (6a) (100 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли NHMe₂ (1M раствор в MeOH, 10 мл) и указанную смесь перемешивали при температуре 70°C в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 12,03 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 - 8,05 (m, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,56 - 7,31 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,60 (s, 3H). (ESI): m/z 390,2 [M+H]⁺.

Пример 9. 1-Метил-5-((2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)карбамоил)-1H-пирразол-3-карбоновая кислота (9)



Стадия 1: метил 1-метил-5-((2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)карбамоил)-1H-пирразол-3-карбоксилат (9a).

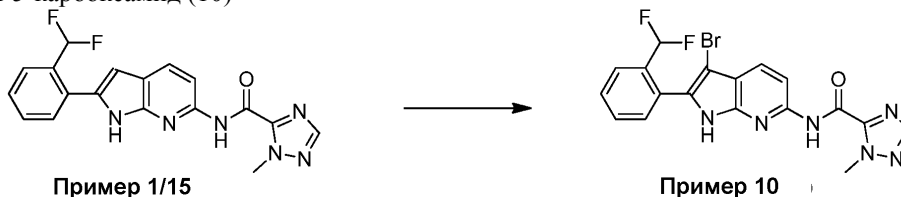
К смеси трет-бутил 6-(3-(метоксикарбонил)-1-метил-1H-пирразол-5-карбоксамидо)-2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (2a) (150 мг, 0,27 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (5 мл) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 1-метил-5-((2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)карбамоил)-1H-пирразол-3-карбоновая кислота (9).

Метил 1-метил-5-((2-(2-(трифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)карбамоил)-1H-пирразол-3-карбоксилат (9a) (111 мг, 0,25 ммоль) растворяли в смеси водного раствора NaOH (10%, 2 мл) и ТГФ (2 мл) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали досуха. Добавляли воду и смесь подкисляли до pH 4 при помощи водного раствора лимонной кислоты. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 12,90 (s, 1H), 11,87 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,04-8,03 (m, 1H), 7,91 - 7,90 (m, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 2H), 7,72 - 7,66 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 4,19 (s, 3H). (ESI): m/z 430,1 [M+H]⁺.

Пример 10. N-(3-бromo-2-(2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (10)

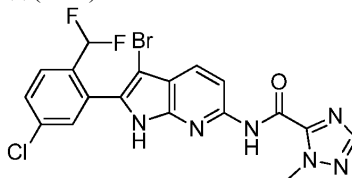


К смеси N-(2-(2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазола-5-карбоксамид (пример 1/15) в ДМФА (4 мл) добавляли NBS (39 мг, 0,217 моль) при температуре от -60 до -55°C. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч, затем указанную смесь разбавляли

водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ ppm 12,44 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 - 7,80 (m, 1H), 7,73 - 7,70 (m, 2H), 7,59 - 7,57 (m, 1H), 6,89 (t, J = 54,4 Гц, 1H), 4,22 (s, 3H). (ESI): m/z 446,9 [M+H]⁺.

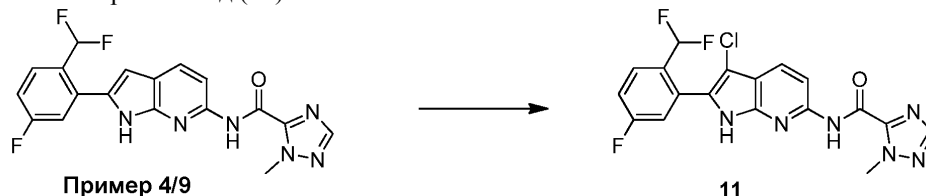
Пример 10/1. N-(3-бром-2-(5-хлор-2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (10/1)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано в примере 10, с использованием на стадии 1 N-(2-(5-хлор-2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида (пример 1/34) вместо N-(2-(2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида (пример 1/15).

¹H ЯМР (500 МГц, DMCO-d₆): δ ppm 12,48 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 - 8,02 (m, 2H), 7,86 - 7,71 (m, 3H), 6,89 (t, J = 54,5 Гц, 1H), 4,22 (s, 3H). (ESI): m/z 481,0 [M+H]⁺.

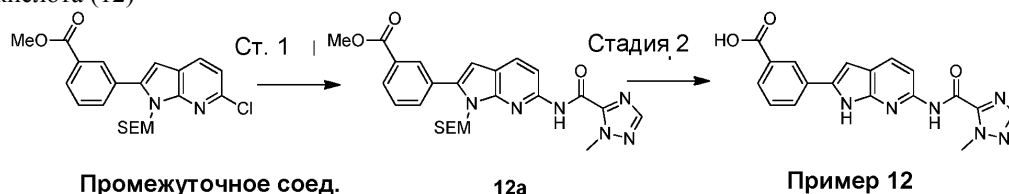
Пример 11. N-(3-хлор-2-(2-(дифторметил)-5-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (11)



К смеси N-(2-(2-(дифторметил)-5-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (пример 4/9) (105 мг, 0,272 ммоль) в DMFA (4 мл) добавляли NCS (36 мг, 0,272 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением желаемого указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ ppm 12,40 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 6,92 (t, J = 54,4 Гц, 1H), 4,23 (s, 1H). (ESI): m/z 421,0 [M+H]⁺.

Пример 12. 3-(6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бензойная кислота (12)



Стадия 1: метил 3-(6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бензоат (12а).

Смесь метил 3-(6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бензоата (промежуточное соединение 20/5) (250 мг, 0,72 ммоль), 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамида (промежуточное соединение 3) (137 мг, 1,082 ммоль), K₂CO₃ (298 мг, 2,63 ммоль), tBuXPhos (300 мг) и Pd₂(dba)₃ (300 мг) в DMFA (5 мл) перемешивали при температуре 140°C в течение 5 ч. Указанную смесь разбавляли водой (1000 мл) и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

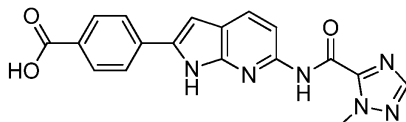
Стадия 2: 3-(6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бензойная кислота (12).

К смеси метил 3-(6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-1-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бензоата (12а) (0,50 г, 0,99 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли BF₃·Et₂O (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем указанную смесь разбавляли водой (2 мл) и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и pH доводили до pH

11 при помощи 10% водного раствора KOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем указанную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ ppm 12,27 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 2H), 7,57 (dd, J₁ = J₂ = 7,6 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,22 (s, 3H). (ESI): m/z 363,0 [M+H]⁺.

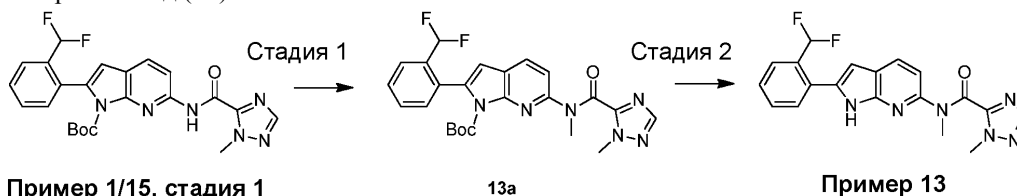
Пример 12/1. 4-(6-(1-Метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бензойная кислота (12/1)



Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, как описано для примера 12, с использованием на стадии 1 метил 4-(6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бензоата (промежуточное соединение 20/6) вместо метил 3-(6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)бензоата (промежуточное соединение 20/5).

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ ppm 8,18 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,00 - 7,96 (m, 4H), 7,88 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,22 (s, 3H). (ESI): m/z 363,1 [M+H]⁺.

Пример 13. N-(2-(2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-N,1-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (13)



Пример 1/15, стадия 1

13a

Пример 13

Стадия 1: трет-бутил 2-(2-(дифторметил)фенил)-6-(N,1-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (13a).

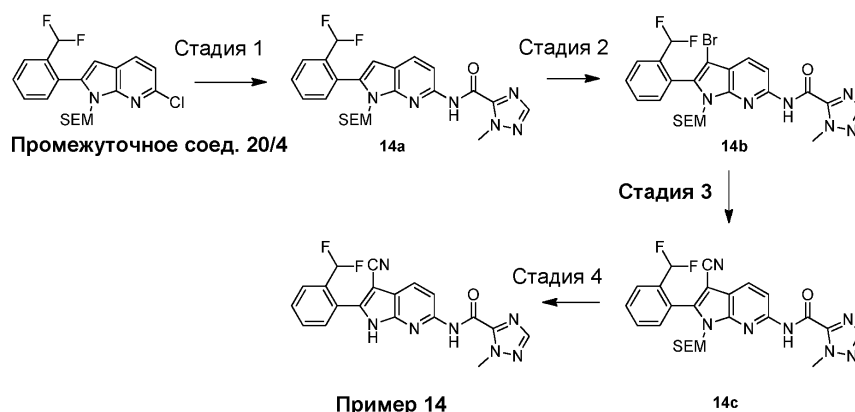
Смесь трет-бутил 2-(2-(дифторметил)фенил)-6-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (промежуточное соединение для примера 1/15, стадия 1) (300 мг, 0,64 ммоль), Cs₂CO₃ (313 мг, 0,96 ммоль) и MeI (109 мг, 0,77 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: N-(2-(2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-N,1-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (13).

К смеси трет-бутил 2-(2-(дифторметил)фенил)-6-(N,1-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (13a) (250 мг, 0,52 ммоль) добавляли ТФК (2,5 мл) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMCO-d₆): δ ppm 12,13 (s, 1H), 7,98 - 7,96 (m, 1H), 7,81 - 7,80 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 3H), 7,62 - 7,59 (m, 1H), 7,25 - 6,98 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,53 (s, 3H). (ESI): m/z 383,2 [M+H]⁺.

Пример 14. N-(3-циано-2-(2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (14)



Стадия 1: N-(2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (14a).

Смесь 6-хлор-2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (промежуточное соединение 20/4) (20 г, 49 ммоль), 1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (промежуточное соединение 3) (12,4 г, 98 ммоль), K_2CO_3 (13,5 г, 98 ммоль), tBuXPhos (12,0 г) и $Pd_2(dba)_3$ (12,0 г) в ДМФА (200 мл) перемешивали при температуре 135°C в течение 12 ч. Указанную смесь разбавляли водой (1000 мл) и экстрагировали ДХМ (3×800 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: N-(3-бром-2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (14b).

К смеси N-(2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (14a) (220 мг, 0,44 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли NBS (79 мг, 0,44 ммоль) при температуре от -60 до -55°C и указанную смесь перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 6:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: N-(3-циано-2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (14c).

Смесь N-(3-бром-2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (14b) (150 мг, 0,26 ммоль), цианида цинка (92 мг, 0,78 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (150 мг, 0,13 ммоль) в ДМФА (6 мл) нагревали в атмосфере N_2 при температуре 125°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Смесь экстрагировали ДХМ (2×300 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: N-(3-циано-2-(2-(дифторметил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (14).

К смеси N-(3-циано-2-(2-(дифторметил)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (14c) (110 мг, 0,21 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,5 мл) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем указанную смесь разбавляли водой (1 мл) и концентрировали досуха. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и pH доводили до pH 11, используя 10% водный раствор KOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Указанную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (ДМСO- d_6 , 400 МГц): δ ppm 13,11 (s, 1H), 10,37 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 8,27 - 8,25 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 - 8,07 (m, 1H), 7,86 - 7,85 (m, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 2H), 7,73 - 7,70 (m, 1H), 7,04 (t, $J = 54,4$ Гц, 1H), 4,21 (s, 3H). (ESI): m/z 394,1 $[M+H]^+$.

Биологические анализы

Прямой анализ репортера люциферазы AhR в клетках HepG2.

Использовали стабильную клеточную линию (HepG2 CYP1A1-LUC), в которой часть промоторной области гена CYP1A1 человека стабильно интегрирована в геном гепатоцитов HepG2 человека (DSZM#ACC 180) перед геном люциферазы светлячка Photinus pyralis. Фрагмент в 1210 п.н., содержащий часть промотора CYP1A1 человека, был выделен с помощью рестрикционного расщепления SacI и

BgIII из клона Lightswitch S714555 (SwitchGearGenomics) и вставлен между сайтами SacI и BgIII в pGL4.30 (Promega # E8481) перед геном люциферазы светлячка. Полученный вектор линейаризовали с помощью NotI, трансфицировали в клетки HepG2 (DSMZ#ACC 180) и стабильно трансфицировали клоны, отобранные с помощью 250 мкг/мл гигромицина В. После повторных раундов субклонирования и тестирования на устойчиво регулируемую активность люциферазы после стимуляции агонистом AhR была выбрана стабильная клональная клеточная линия HepG2 CYP1A1-Luc.

Клетки HepG2 CYP1A1-Luc действительно экспрессируют базальную активность люциферазы, которую можно увеличивать с помощью сильных агонистов AhR или уменьшать с помощью сильных антагонистов AhR, добавленных в питательную среду клеток.

В типичных анализах репортера, проводимых с этой клеточной линией, клетки выращивали в 96-луночных планшетах, и модуляторы AhR титровали в питательной среде при серийных разведениях в среде RPMI-1640 (Sigma # R7509), дополненной 8,6% фетальной телячьей сывороткой (Sigma # F7524) и не содержащей экзогенного агониста AhR или содержащей 10 нМ сильного агониста AhR VAF347 (Calbiochem # 182690). Затем клетки культивировали в течение 18 ч и определяли активность люциферазы в экстрактах клеток в буферах, содержащих D-люциферин и ATvP, с использованием микропланшетного люминометра LUMIstar Optima от BMG Labtech.

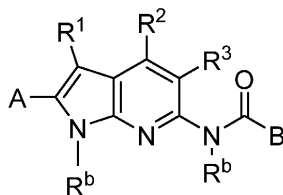
В таблице ниже приведена AhR-антагонистическая активность примерных соединений (A = IC₅₀ < 100 нМ, B = IC₅₀ 100 нМ - 1 мкМ, C = IC₅₀ > 1 мкМ).

Пример №	Активность AhR
1	A
1/1	A
1/2	B
1/3	B
1/4	C
1/5	C
1/6	A
1/7	A
1/8	A

1/9	A
1/10	B
1/11	A
1/12	A
1/13	A
1/14	A
1/15	A
1/16	A
1/17	C
1/18	B
1/19	B
1/20	A
1/21	B
1/22	A
1/23	C
1/24	A
1/25	A
1/26	A
1/27	A
1/28	A
1/29	A
1/30	A
1/31	B
1/32	A
1/33	A
1/34	A
1/35	A
2	B
3	B
4	A
4/1	A
4/2	B
4/3	B
4/4	A
4/6	B
4/7	A
4/8	A
4/9	A
5	B
5/1	A
5/2	A
6	C
7	B
8	C
12/1	C
14	A

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I), таутомер или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения



(I)

где А выбран из 6- или 10-членного моно- или бициклического арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1 гетероатом, независимо выбранный из N и O,

где арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C₁₋₆алкила, O-C₁₋₆алкила, C(O)OR^a, S(O)-C₁₋₆алкила, S(O)₂-C₁₋₆алкила, C(O)N(R^a)₂ и C₃₋₆циклоалкила,

где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 галогенами или

где два заместителя в указанной арильной или гетероарильной группе совместно с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 5-членное насыщенное карбоциклическое кольцо,

где указанное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо является незамещенным;

В выбран из 6-членного арила и 5-9-членного моно- или бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S,

где арил и гетероарил являются незамещенными или замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C(O)OR^a и C(O)N(R^a)₂;

каждый из R¹, R² и R³ независимо выбран из водорода, галогена и CN;

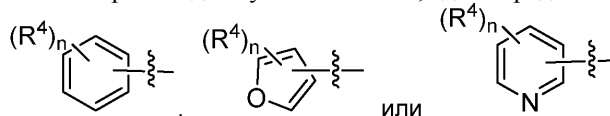
R^a представляет собой водород или C₁₋₆алкил; и

R^b представляет собой водород или C₁₋₆алкил.

2. Соединение по п.1, где R^b представляет собой водород.

3. Соединение по меньшей мере по одному из пп.1 или 2, где А замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, CN, SO₂CH₃, C(O)OR^a, C(O)N(R^a)₂ и C₃₋₆циклоалкила, который является незамещенным.

4. Соединение по меньшей мере по одному из пп.1 или 2, где А представляет собой



где R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, C₁₋₆алкил, O-C₁₋₆алкил, C(O)OR^a, S(O)-C₁₋₆алкил, S(O)₂-C₁₋₆алкил, C(O)N(R^a)₂ и C₃₋₆циклоалкил,

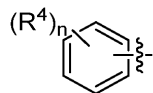
где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 галогенами;

R^a представляет собой водород или C₁₋₆алкил; и

n равно от 0 до 3.

5. Соединение по п.4, где n равно от 1 до 3 и R⁴ независимо выбран из галогена, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, CN и C₃₋₆циклоалкила, который является незамещенным или замещен 1 или 2 галогенами.

6. Соединение по п.4, где А представляет собой



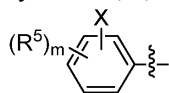
где R⁴ независимо представляет собой галоген, CN, C₁₋₆алкил, O-C₁₋₆алкил, C(O)OR^a, S(O)-C₁₋₆алкил, S(O)₂-C₁₋₆алкил, C(O)N(R^a)₂ и C₃₋₆циклоалкил,

где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 галогенами;

R^a представляет собой водород или C₁₋₆алкил; и

n равно от 0 до 3.

7. Соединение по меньшей мере по одному из пп.1, 2, 4 и 6, где А представляет собой



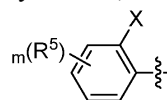
где X представляет собой галоген, C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил,

где указанные алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещены 1-3 галогенами;

R⁵ независимо представляет собой галоген или CN; и

m равно от 0 до 2.

8. Соединение по меньшей мере по одному из пп.1, 2 и 4-7, где А представляет собой



где X представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CHF₂ или CF₃;

R⁵ независимо представляет собой галоген или CN; и

m равно от 0 до 2.

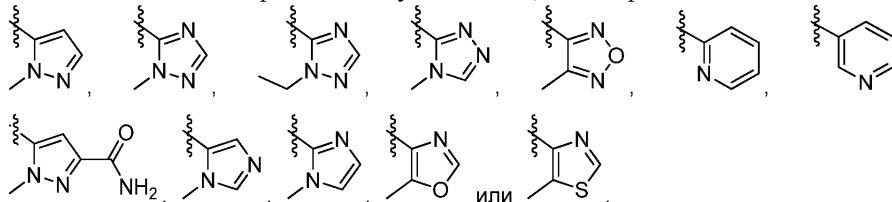
9. Соединение по меньшей мере по одному из пп.1-8, где В представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, который является незамещенным или замещен 1 заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆-алкила, C(O)OR^a и C(O)N(R^a)₂; и

R^a представляет собой водород или C₁₋₆-алкил.

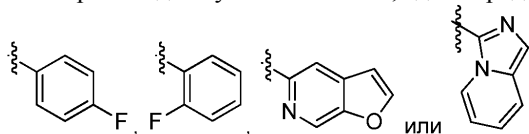
10. Соединение по меньшей мере по одному из пп.1-9, где В представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, который является незамещенным или замещен 1 заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C(O)OR^a и C(O)N(R^a)₂.

11. Соединение по меньшей мере по одному из пп.1-8, где В представляет собой 9-членный гетероарил, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и O, который является незамещенным, или В представляет собой 6-членный арил, который является незамещенным или замещен 1 галогеном.

12. Соединение по меньшей мере по одному из пп.1-10, где В представляет собой

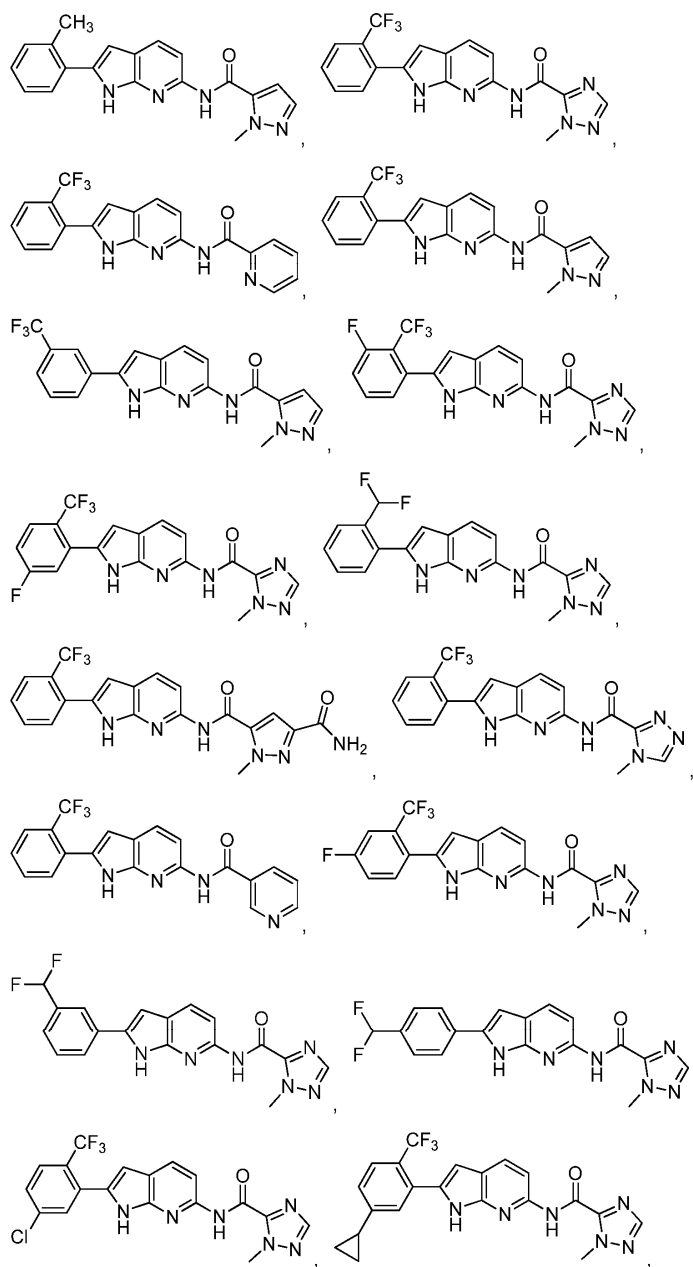


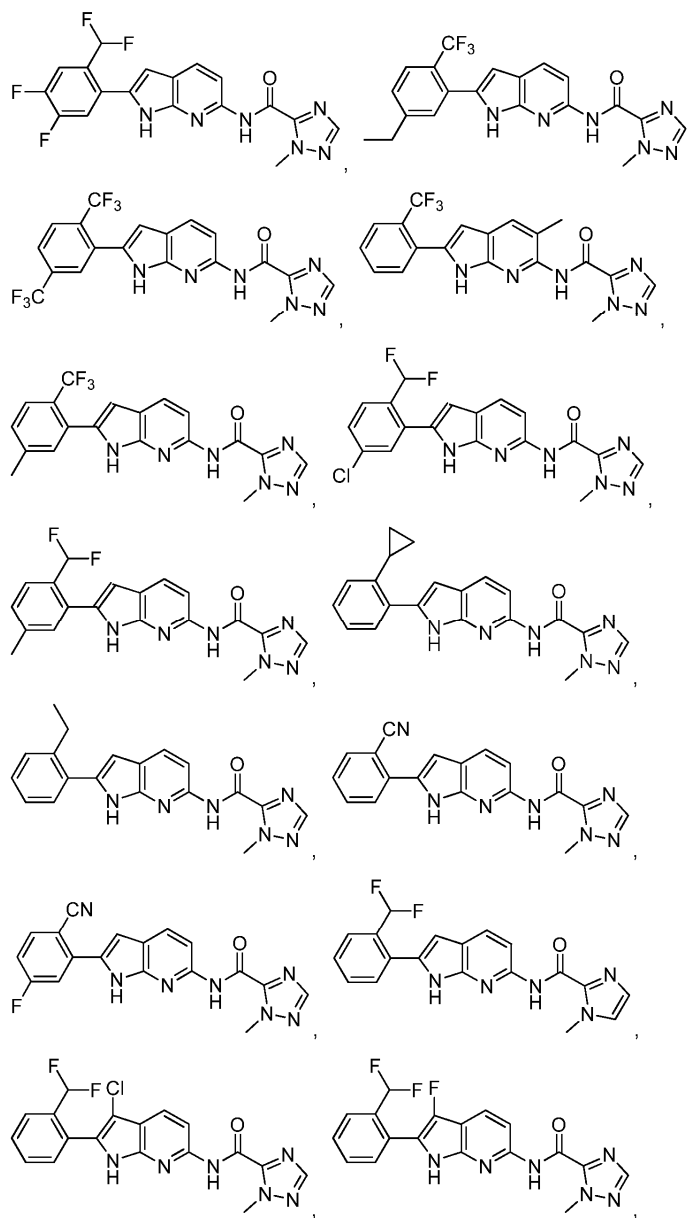
13. Соединение по меньшей мере по одному из пп.1-8 и 11, где В представляет собой

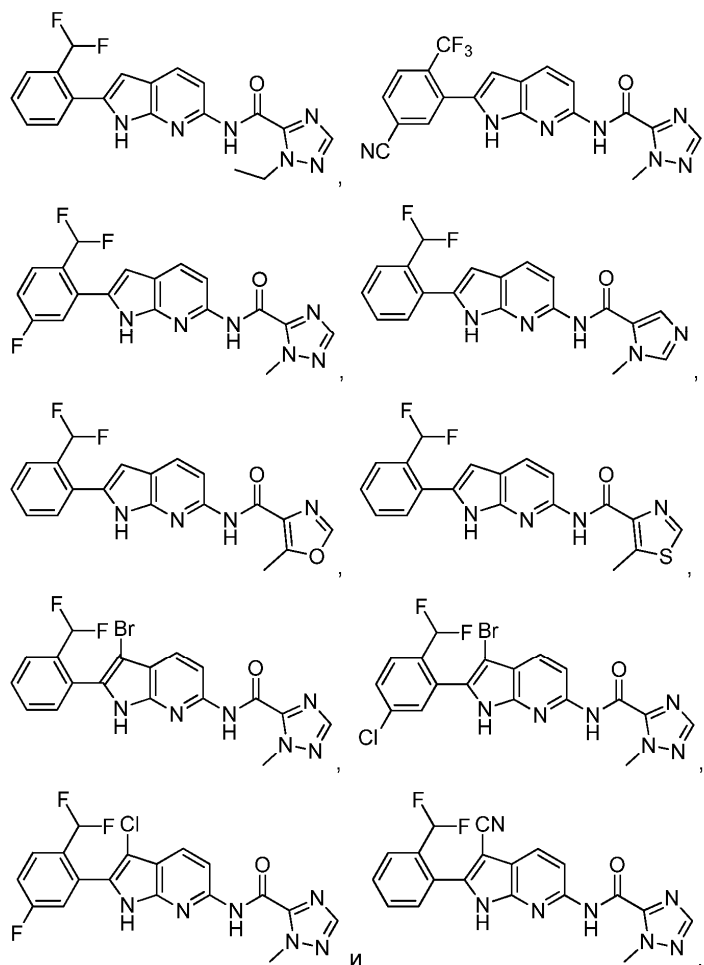


14. Соединение по меньшей мере по одному из пп.1-13, где каждый из R¹, R² и R³ представляет собой водород.

15. Соединение по п.1, выбранное из







16. Фармацевтическая композиция для предотвращения и/или лечения заболевания или состояния, опосредованного арилуглеводородным рецептором (AhR), содержащая терапевтически эффективное количество соединения по меньшей мере по одному из пп.1-15 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

17. Применение соединения по любому из пп.1-15 или фармацевтической композиции по п.16 для предотвращения и/или лечения заболевания или состояния, опосредованного арилуглеводородным рецептором (AhR).

18. Применение по п.17, где указанное заболевание или состояние, опосредованное арилуглеводородным рецептором (AhR), представляет собой рак.

